

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOQUÍMICA

**Niveles de carnitina en pacientes que reciben nutrición
parenteral total (NPT)**

TESIS

para optar el título profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Lisbeth Cajaleón Figueroa

Rocío Valeria Paucar Bernabé

ASESORES

Elena Rafaela Benavidez Rivera

María Ocaña Pacheco

Lima – Perú

2008

DEDICATORIA

*Desde lo más profundo de mi corazón,
deseo dedicar esta tesis a Dios y a mi
padre Jorge Cajaleón Cotrina; quién
se sacrificó durante toda su vida por
darme lo mejor y porque nunca dejó
de confiar en mí, este logro es nuestro.*

*A mis hermanos quienes me apoyaron
en todo momento. Jorge, gracias por
todo el tiempo que me brindaste para
resolver mis dudas. Yoel, gracias por
los ánimos que me brindas.*

*A Leonid que siempre confió en
mi capacidad y fue el más entusiasta
cuando se enteró que emprendía
este largo camino, gracias por estar
siempre conmigo.*

*A mi amiga Rocío con compartir
mis sueños, alegrías y tristezas;
gracias por nunca rendirte y no
dejar que yo lo hiciera, por confiar
mí para recorrer juntas este camino.*

*A mis queridos profesores Dra. Molly,
Dra. Charito, Dra. Janeth, Dra. María
Rosa, Dra. Elena, Dr. Guerra, Dr. Manuel
quienes con su ejemplo y paciencia me
han hecho la persona humana, íntegra
y profesional que soy hoy en día.*

*A mis amigas Amelia, Karina,
Rossana, Kety y Sharmeli con quienes
siempre puedo contar.*

Lisbeth

DEDICATORIA

*Quiero agradecer a Dios por estar conmigo
en todo momento, le dedico este trabajo
a mi mamá Josefina por su lucha incansable
de hacer de mí una mejor persona y a mi
papá Reynaldo por ayudarme a tomar las
mejores decisiones en mi vida.*

*A mis hermanos Helly, Dante y Beto
gracias por su cariño, ejemplo de superación,
por compartir conmigo muy buenos
momentos y por ayudarme a lograr
metas que creí difíciles de alcanzar.*

*A mi tía Emilia por abrirme las puertas de
su corazón y de su familia y a mi tío Braulio
por su inmensa bondad, gracias a ustedes
por la infinita confianza que me brindan.*

*A Jessica y a Roxana por ser mis cómplices
durante todo este tiempo, gracias por su
cariño y por ser las personitas con quienes
siempre puedo contar.*

*A mis maestras Dra Molly, Dra Janeth
Dra María Rosa, Dra Elena, Dra Anita
por sus sabias enseñanzas, buenos
consejos y son ustedes quienes guían
mis pasos en mi camino profesional..*

*A Lisbeth por tu amistad incomparable,
gracias por compartir todos estos años de buenos
y malos momentos.*

*A Amelia, Karina, Kety, Rossana y
Roselyn por su confianza, apoyo pero
sobre todo por brindarme su amistad.*

Rocío

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que hicieron posible la realización del presente trabajo, en especial a:

☞ *Q.F. María Ocaña Pacheco*

Por su infinita paciencia y por apoyarnos en todo momento para lograr este objetivo.

☞ *Mg. Elena Benavides Rivera*

Por todo el apoyo brindado y por la confianza depositada en nosotras.

☞ *Q.F. Janeth Espinoza Villanueva*

Por impulsarnos a empezar y nunca darnos por vencidas.

☞ *Dr. Mario Ferreyra Mujica*

Por brindarnos nuevas luces para la realización de este trabajo.

☞ *Lic. Nut. Roxana Soto Cochón.*

Por su incansable ayuda y entusiasmo brindado en todo momento, sin el cual no habiéramos podido continuar.

☞ *Lic. Luisa Guerrero Muñoz y todo el personal de enfermería de piso 3B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins*

Por su ayuda y enseñanza en cada paso; por hacernos sentir parte de la familia de Unidad de Soporte Nutricional Artificial.

☞ *Q.F. Gustavo Guerra Brizuela*

Por su ayuda y enseñanza al brindarnos las herramientas necesarias para finalizar este trabajo.

☞ *Q.F. Elizabeth Carranza Alva*

Por su ayuda desinteresada en la elaboración de este trabajo

☞ *Sr. Edgar Florentini Ríos*

Por darnos nuevas respuestas a nuestras interrogantes.

A todas las instituciones que hicieron posible la realización del presente trabajo:

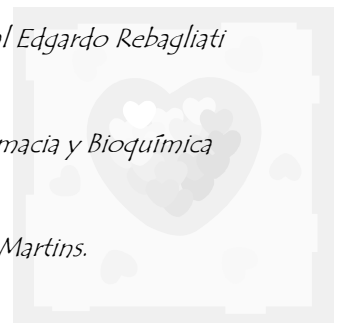
☞ *Al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins por abrirnos sus puertas durante todo nuestro año de internado, por brindarnos nuevos conocimientos y nuevas experiencias, por los ejemplares profesionales que encontramos allí y por permitirnos cumplir uno de nuestros principales objetivos.*

☞ *Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.*

☞ *Unidad de Soporte Nutricional Artificial (USNA) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.*

☞ *Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM (S.A.A.C.).*

☞ *Laboratorio de Microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.*



Lisbeth y Rocío

INDICE

ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1. CARNITINA.....	10
2.1.1. Introducción.....	10
2.1.2. Fuentes.....	11
2.1.3. Requerimientos en la dieta y el organismo.....	12
2.1.4. Absorción.....	12
2.1.5. Biosíntesis.....	12
2.1.6. Transporte	16
2.1.7. Contenido	16
2.1.8. Excreción	18
2.1.9. Función	18
2.1.10. Deficiencia	20
2.2. LÍPIDOS.....	21
2.2.1. Introducción.....	21
2.2.2. Ácidos grasos y los triglicéridos	21
2.2.3. Metabolismo	24
2.2.4. Triglicéridos de cadena media (TCM)	29
2.3. NUTRICIÓN PARENTERAL:	32
2.3.1. Introducción.....	32

2.3.2 Metabolismo Funcional.....	35
2.3.3 Metabolismo Alterado.....	38
2.3.4 Hipermetabolismo.....	39
2.3.5 Fuentes de caloría durante la Nutrición Parenteral Total.....	39
2.4 DESNUTRICIÓN:	43
2.4.1 Desnutrición Proteico Calórica, Kwashiorkor y Marasmo.....	42
2.5 EVALUACIÓN NUTRICIONAL.....	43
2.5.1 Estudio de la Composición Corporal.....	44
2.5.2 Medición de Parámetros Bioquímicos.....	45
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	47
3.1 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	47
3.1.1 Estudio de Campo.....	48
3.1.2 Población en Estudio.....	49
3.2 EQUIPOS, REACTIVOS Y MATERIALES.....	51
3.2.1 Materiales.....	51
3.2.2 Reactivos.	51
3.2.3 Equipos.....	51
3.3 TOMA DE MUESTRA.....	52
3.4 TRANSPORTE Y CONSERVACIÓN.....	52
3.5 MÉTODO Y PROCEDIMIENTO.....	52
3.5.1 Método operatorio.....	52
3.5.2 Fundamento.....	53
3.5.3 Procedimiento.....	53
3.6 LECTURAS.....	55
4. RESULTADOS.....	56

5.	DISCUSIÓN.....	59
6.	CONCLUSIONES.....	68
7.	RECOMENDACIONES.....	69
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70

□ ABREVIATURAS

- a) **NPT:** NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL
- b) **TCL:** TRIGLICÉRIDOS DE CADENA LARGA
- c) **TCM:** TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIANA
- d) **TCL/TCM:** TRIGLICÉRIDOS DE CADENA LARGA/TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIANA
- e) **AG-CL:** ÁCIDOS GRASOS DE CADENA LARGA
- f) **AG-CM:** ÁCIDOS GRASOS DE CADENA MEDIANA
- g) **CAT:** CARNITINA ACIL TRANSFERASA
- h) **CoA:** COENZIMA A
- i) **DTNB:** 5-5' DI-TIOBIS-2-NITROBENZOATO
- j) **AcCOA:** ACETIL COENZIMA A
- k) **LIS:** LISINA
- l) **MET:** METIONINA
- m) **LC:** L-CARNITINA
- n) **FEC:** FÍSTULA ENTERO CUTÁNEA
- o) **SIC:** SÍNDROME DE INTESTINO CORTO
- p) **NM:** NEOPLÁSIA MALIGNA.

RESUMEN

En el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, el aporte de lípidos en la Nutrición Parenteral Total (NPT), viene dándose por ácidos grasos de cadena larga. En el presente estudio se compararon los niveles plasmáticos de carnitina de pacientes que reciben NPT basada en TCL y los que reciben NPT basada en TCL/TCM por tiempo prolongado (≥ 7 días). Previamente se determinaron los niveles plasmáticos de carnitina en personas aparentemente sanas, pacientes con desnutrición severa y pacientes que reciben NPT por más de 20 días. Al final del estudio se hallaron los siguientes valores medios de carnitina plasmática, expresadas en $\mu\text{mol/L}$: personas aparentemente sanas 34,26; que se halla dentro de los valores normales, en pacientes con desnutrición severa 68,29; pacientes con NPT por más de 20 días 23,64; pacientes con NPT basada en TCL (≥ 7 días) 43,27; pacientes con NPT basada en TCL/ TCM (≥ 7 días) 26,68; hallándose sólo diferencia significativa al comparar los grupos que reciben NPT basada TCL y los que reciben NPT basada en TCL/TCM (≥ 7 días), $p < 0.05$.

Palabras clave: Carnitina, Ácidos grasos, Nutrición parenteral Total, Lípidos.

ABSTRACT

At the Edgardo Rebagliati Martins Hospital, the contribution of the lipids in Total Parenteral Nutrition (TPN) is given by long chain fatty acids (LCT). This study compared the plasma levels of carnitine in patients receiving TPN based on LCT and patients receiving TPN -based LCT/MCT (≥ 7 days). Previously, had been determined the plasmatics levels of carnitine in apparently healthy people, severe malnutrition patients and patients receiving TPN for more than 20 days. At the end of this study, we found the next plasmatics carnitine medium values, showed in $\mu\text{mol/L}$: apparently healthy people 34,26; this is within the normal values, in severe malnutrition patients 68,29; and patients receiving TPN for more than 20 days 23,64; patients with TPN based on LCT (≥ 7 days) 43,27; patients with TPN based LCT/MCT (≥ 7 days) 26,68; We met only significant difference when comparing groups receiving TPN based LCT and patients receiving TPN-based TCM / TCL (≥ 7 days), $p < 0.05$.

Keywords: Carnitine, Fatty acids, Total Parenteral Nutrition, Lipids

1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes sometidos al estrés hipermetabólico y desnutrición presentan un estado metabólico alterado en comparación al de un sujeto normal.¹ El aporte energético viene dado por los nutrientes que nos brindan los alimentos. En el caso de pacientes que no pueden recibir este aporte por la dieta y digestión tradicional, ellos cubren sus requerimientos gracias al Soporte Nutricional Especial², en la cual una de las principales fuentes de energía es la proveniente de los lípidos². Es por ello de importancia el buen aprovechamiento de este nutriente.

Los ácidos grasos libres deben ser transportados al interior de la mitocondria para su posterior β -oxidación y con ello se dé el aporte energético.²

La carnitina es una molécula esencial para el transporte de ácidos grasos de cadena larga al interior de la membrana mitocondrial³. Es sintetizada a partir de lisina y metionina en el hígado y riñón⁴. Los valores normales de carnitina libre en plasma varían según el sexo, la raza y principalmente el estado de la persona³, siendo los valores plasmáticos normales de 30-50 $\mu\text{mol/L}$ y deficiente si está por debajo de 20 $\mu\text{mol/L}$ ⁵.

El aporte de lípidos en la Nutrición Parenteral Total (NPT) viene dándose principalmente por ácidos grasos de cadena larga. Sin embargo, estos lípidos son asociados con infiltración de grasa a los tejidos, bajo aclaramiento de la circulación, hipertrigliceridemia, deterioro de la función inmunitaria e interferencia en el sistema retículoendotelial⁶.

Las nuevas emulsiones que contienen ácidos grasos de cadena mediana suponen ser una mejor fuente de energía, ya que son removidos rápidamente de la circulación, oxidados eficientemente y su almacenamiento en tejido adiposo e hígado es limitado.⁶ Estos llegan a ser la fuente de energía de pacientes en estado crítico hipermetabólico.

Los ácidos grasos de cadena mediana pueden ingresar a la mitocondria para su posterior β -oxidación independientemente del sistema de transporte mediado por la carnitina⁷.

Los pacientes quirúrgicos con NPT usualmente no reciben carnitina⁸. Además, el estrés quirúrgico incrementa la oxidación de ácidos grasos^{9,10}. Numerosos estudios plantean mejorar el aporte energético de la NPT con la adición de suplementos de carnitina, especialmente en aquellas cuya fuente energética de lípidos la constituyen los ácidos grasos de cadena larga, ya que los ácidos grasos de cadena mediana no requieren este transportador.

En el Perú no existen datos de los niveles de carnitina que permitan estimar valores normales y de deficiencia para la población, así como la importancia del uso de un determinado tipo de emulsión basada en TCL o una mixtura de TCL/TCM que nos pueda dar luces sobre la mejor fuente de energía para estos pacientes.

Hipótesis: Existe diferencia entre los niveles plasmáticos de carnitina de pacientes que reciben NPT basada TCL y los que reciben NPT basada en TCL/TCM por tiempo prolongado (≥ 7 días).

El objetivo principal del presente trabajo es comparar los niveles plasmáticos de carnitina de pacientes que reciben NPT basada en TCL y los que reciben NPT basada en TCL/TCM por tiempo prolongado (≥ 7 días).

Los objetivos específicos fueron:

- ❑ Determinar los niveles plasmáticos de carnitina en personas aparentemente sanas, pacientes con desnutrición severa y pacientes que reciben NPT por más de 20 días.
- ❑ Determinar si los niveles plasmáticos de carnitina en personas aparentemente sanas de nuestra población se encuentran dentro de los valores plasmáticos establecidos internacionalmente.
- ❑ Determinar y comparar los niveles plasmáticos de carnitina basales y luego de 7 días, en pacientes que reciben NPT basada TCL por tiempo prolongado (≥ 7 días).
- ❑ Determinar y comparar los niveles plasmáticos de carnitina basales y luego de 7 días, en pacientes que reciben NPT basada en TCM/TCL por tiempo prolongado (≥ 7 días)

2. MARCO TEÓRICO

2.1. CARNITINA:

2.1.1. Introducción:

La carnitina, amina cuaternaria también llamada Vitamina B_T¹¹, (3-hidroxi-4-N-trimetilaminobutanoato) es un componente cuantitativamente importante en el tejido muscular, su estructura fue determinada en 1927¹² (*Figura N° 01*).

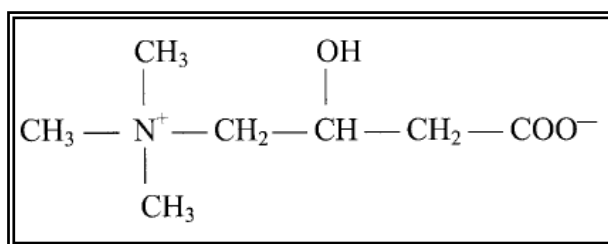


Figura N°01: Estructura química de la carnitina

En 1952 Carter M, et al, establecieron a la carnitina como factor de crecimiento para el *Tenebrio molitor* (de ahí su otro nombre vitamina B_T).^{3,11}

El rol crucial en el metabolismo no fue elucidado hasta 1955¹² cuando Friedman L y Fraenkel C, descubrieron que la carnitina podía ser acetilada reversiblemente por la Acetil CoA, y cuando Fritz J mostró que la carnitina estimula la oxidación de ácidos grasos en homogenatos de hígado³. La deficiencia primaria de carnitina no fue descrita hasta 1972.¹²

Datos recientes incrementan el conocimiento del rol de la carnitina en el metabolismo y actualmente se está renovando el interés en su estudio en medicina.¹³

2.1.2. Fuentes:

La fuente de carnitina es sumamente importante, el cuerpo nos provee de carnitina¹³ y aproximadamente el 60 - 75% de carnitina total proviene de alimentos que contienen carnitina, lisina y metionina.^{13,14} La carnitina es regulada por otros nutrientes (por ejemplo: Calcio, Hierro, Sodio, Potasio), en 1986 Lennon et al observó en sujetos sanos, que el consumo nutricional de carnitina tiene correlación con la concentración de carnitina en plasma ($r = 0.64$, $p \leq 0.05$)¹³. El estado de carnitina en humanos varía con el sexo, composición del cuerpo, tipo de dieta.^{3,13,15} La carnitina en la dieta ha sido estudiada, encontrándose principalmente en fuentes de origen animal; sin embargo se han hallado cantidades menores de carnitina en granos, frutas y vegetales.^{3,13,11}

La dieta vegetariana es muy baja en carnitina, y potencialmente baja en algunos de los substratos requeridos para su síntesis. En algunas personas que se rigen a una dieta vegetariana estricta se puede producir deficiencia de carnitina.¹² Estudios realizados por Lombard et al (1989); Cederblad, Lindsstedt (1972) y Cederblad G (1987) en individuos con bajo consumo proteico animal, como vegetarianos, o gente con una dieta predominantemente basada en cereales tienen bajas concentraciones de carnitina en plasma comparado con gente que incluye en su dieta proteína animal. Lombard et al (1989) reportaron que adultos y niños lactoovovegetarianos y vegetarianos tiene concentraciones bajas de carnitina total y libre en plasma y excreción baja de carnitina total comparados con gente de la misma edad que tiene en su dieta proteína animal.¹³

2.1.3 Requerimientos en la dieta y el organismo:

Los requerimientos diarios de carnitina por el organismo son desconocidos. En humanos se ha intentado medir el consumo dietario de carnitina en una dieta “convencional”. Angelini et al, sugirieron que el rango de consumo oral es de 8 – 11 mg/día. Esta estimación parece ser baja, pero podría ser típica en una dieta vegetariana.^{15,16}

Otros estudios sugieren como promedio de requerimiento diario 38mg/día, también un valor máximo de 319mg/día en un sujeto cuya dieta con alto contenido en carnes y un mínimo de 0,18mg/día en un sujeto cuya dieta es estricta en vegetales, llegando a presumir que la cantidad de carnitina absorbida de la dieta puede modular la cantidad de carnitina hepática sintetizada.^{11,16}

2.1.4 Absorción:

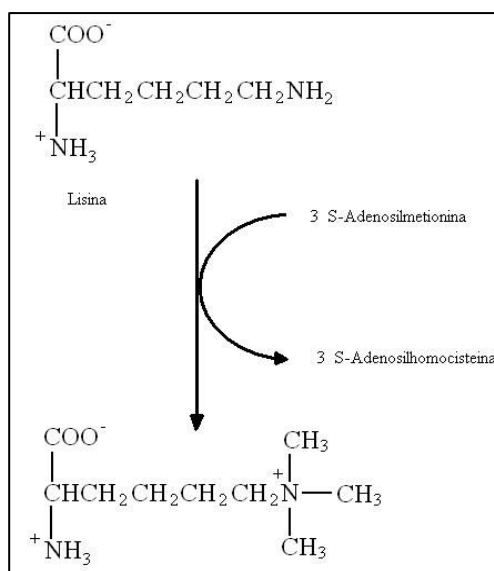
La absorción de la carnitina por el tracto gastrointestinal depende de la cantidad consumida por vía oral¹⁷. Por ejemplo, una dieta con alto contenido de carnitina (≥ 6 g carnitina) se absorbe aproximadamente 5-15%, y en una dieta con bajo contenido de carnitina (≤ 1 g carnitina) se absorbe más del 75%, la porción no absorbida se degrada a trimetilisina y gamma-butirotetina.¹³ Del porcentaje absorbido se presume que un 25% puede ser acetilado en la mucosa intestinal.¹⁴

2.1.5 Biosíntesis:

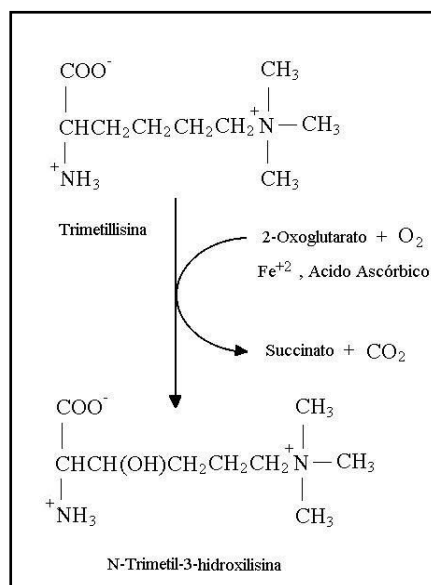
En humanos, la biosíntesis de carnitina es determinada por la disponibilidad de la trimetil-lisina en el espacio intramitocondrial, donde actúa *Trimetil-lisina hidroxilasa*.¹³ Este modelo fue bien investigado en ratas. En humanos la trimetil-lisina hidroxilasa puede jugar un rol importante en la regulación de la síntesis de

carnitina. El efecto regulatorio de la trimetil-lisina fue demostrado por Rebouche et al (1989), cuando dio a un grupo de personas un exceso de trimetil-lisina observándose un incremento de hasta 8 veces la síntesis de carnitina. Según Sahajwalla et al (1995) los humanos sintetiza aproximadamente 1-2 μ mol de carnitina/Kg/día.¹³

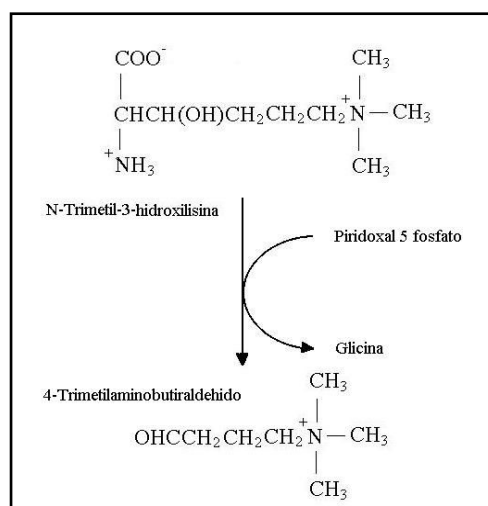
La carnitina es formada por la S-adenosilmetionina como donador de grupos metilo en residuos de lisina.^{12,14,18} La carnitina es formada por la trimetil-lisina después de la ruptura de proteínas, presumiblemente en los lisosomas.³



En el siguiente paso, a la trimetil-lisina se le adiciona un grupo hidroxilo al tercer carbono por la enzima *trimetil-lisina dioxigenasa* (hidroxilasa) en la mitocondria del riñón, hígado, corazón, músculo y cerebro.^{3,13} Este paso requiere de 2-oxoglutarato, Fe^{2+} , y una oxígeno molecular como cofactor y vitamina C para mantener al hierro en su estado ferroso. El producto de esta reacción es 3-Hidroxi-N⁶-trimetil-lisina, este parece ser el único paso en el cual esta enzima es localizada en la mitocondria.^{3,13}

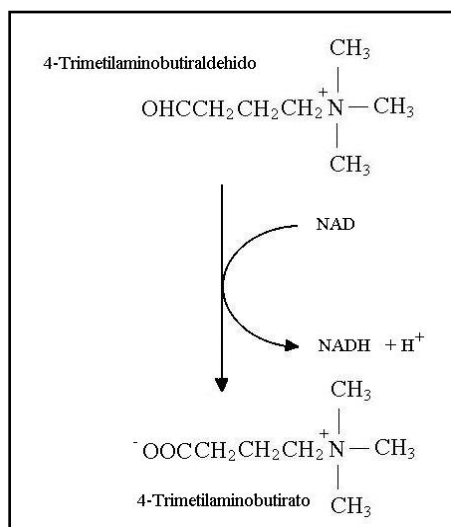


3-Hidroxi-N⁶-trimetil-lisina es convertida en 4-N-trimetilamoniobutaraldehído (γ -butirotetrahidroaldehído²) y glicina por la *3-hidroxi-N⁶-trimetil lisina aldolasa*. Esta enzima es localizada en el citosol, con alta actividad se halló en el hígado, pero con gran variabilidad. Sin embargo, se halló en otros tejidos pero con baja actividad. La piridoxina es requerida para la actividad de la aldolasa debido a que se une como piridoxal 5'-fosfato como cofactor.^{3,18}

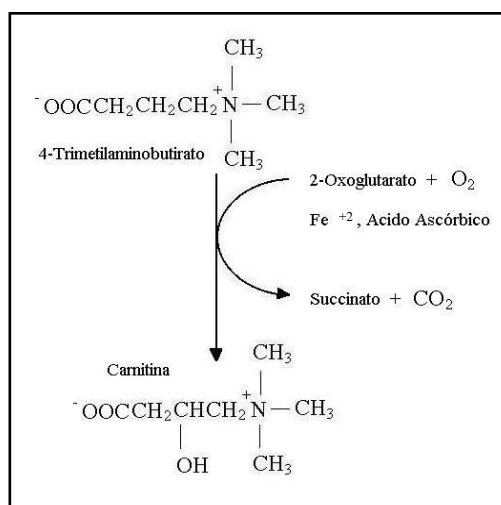


El *4-N-trimetilamoniobutaraldehído dehidrogenasa* cataliza la formación de 4-N-trimetilamoniobutanoato (4-trimetilamoniobutirato), también conocido como

butirobetáina, a partir del 4-N-trimetilamonibutiraldehído utilizando niacina en la forma de NAD como aceptor de Hidrógeno.^{12,13}



La butirobetáina ingresa a la circulación sanguínea y es tomada inicialmente por el riñón y el hígado a través de un mecanismo de transporte activo. En humanos la actividad de la butirobetáina dioxigenasa es significativa (3-16 veces) en el riñón en comparación con el hígado, mientras que la actividad en el cerebro es 50% del hígado. En el citosol del hígado o riñón la butirobetáina es hidroxilada en el tercer carbono para así formar la carnitina; la reacción requiere de Fe⁺², oxígeno molecular y vitamina C.¹³



2.1.6 Transporte:

Después de sintetizada la carnitina es transportada a través de la circulación sanguínea, y es tomada por otros tejidos a través del transportador activo Sodio-dependiente.¹³ El transportador sodio-dependiente (OCTN2) probablemente es el responsable del transporte interno de la carnitina a los tejidos, también está involucrado en la reabsorción tubular de la carnitina en el riñón.¹³

Estudios muestran la captura e intercambio de la carnitina en varios tejidos.³ La distribución de carnitina hacia los tejidos y su almacenamiento es mínimamente controlado por hormonas, particularmente en el hígado.³ La diabetes o el ayuno incrementa la concentración de carnitina en el hígado. En el riñón la concentración es aproximadamente el doble, mientras que en el músculo esquelético no se muestra cambios.³ Por el contrario, el glucagon reduce los niveles de carnitina sérica, presumiblemente porque el almacenamiento en el hígado está estimulada.^{3,19}

2.1.7 Contenido:

La carnitina está localizada en diferentes órganos del cuerpo, variando en su concentración en cada uno de ellos.¹³ Es extremadamente dinámica; entre la carnitina y acilcarnitina se mueven hacia el tracto gastrointestinal (después de la absorción), el hígado (después de la síntesis), el riñón (para la eliminación), y tejidos como el corazón y músculo esquelético que requieren de este componente para su función. Dentro del tejido, el “pool” de carnitina es redistribuido entre carnitina y acilcarnitina dependiendo del proceso metabólico.²⁰

En el tejido muscular y plasma la concentración varía en un rango de 100:1.¹³ El plasma sirve como medio de transporte de carnitina y acilcarnitina hacia los tejidos,

por ello la concentración sérica de carnitina es relativamente baja (*Tabla N°01*)²⁰. Como la carnitina no ejerce su función metabólica en el plasma, la concentración de carnitina sólo puede ser interpretada en el contexto de información de un tejido específico o un proceso metabólico.²⁰

La concentración de carnitina libre en plasma debería estar entre los 30 µmol/L a 50 µmol/L.⁵ La carnitina presente en el hígado interactúa rápidamente con la carnitina del plasma y tiene una vida media de una a dos horas. El músculo esquelético no se comunica directamente con el plasma, y la vida media es de varios días. Por lo tanto, cambios en el contenido de carnitina en el hígado aparecen rápidamente en el plasma, mientras que cambios en el músculo esquelético no aparecen fácilmente en el plasma.¹²

Riñón, hígado, corazón, músculo esquelético contienen carnitina en concentraciones elevadas comparadas con los del plasma. Debido a la gran cantidad de músculo esquelético, la mayor cantidad del total de carnitina se halla presente en éste, y en menor cantidad en el espacio extracelular y en el plasma.²⁰

Tabla N°01:: Pool de carnitina en humanos

POOL DE CARNITINA	
Tejido / Compartimento	Carnitina Total Concentración
Plasma	40 µmol/L
Fluido Extracelular	40 µmol/L
Hígado	940 µmol/Kg
Riñón	500 µmol/Kg
Corazón	1300 µmol/Kg
Músculo Esquelético	4200 µmol/Kg

2.1.8 Excreción:

En células de mamíferos no hay reacciones catabólicas que involucren a la carnitina.²⁰ La única ruta de excreción es a través de la orina.^{3, 12, 13, 20} En el riñón, la reabsorción tubular de la carnitina libre toma lugar en un 98% a 99%, a menos que los transportadores comiencen a saturarse (Esta reacción es saturable con un transporte máximo de 60 de 100 μmol).^{3,12, 20}

Personas saludables excretan aproximadamente 5 μmol de carnitina/Kg/día, la cual, para una persona de 80Kg es de aproximadamente 400 μmol /día de carnitina.¹³

Estudios realizados por Cederblad (1979-1981) hallaron que, en ciertas condiciones clínicas como pacientes quirúrgicos o pacientes quemados se incrementan la excreción urinaria de carnitina en comparación con el grupo control. También halló que en sujetos que reciben una alimentación con alto contenido en grasas y baja en carbohidratos incrementa la excreción de carnitina en comparación a sujetos que reciben una dieta con alto contenido en carbohidratos y bajo en grasas.²¹

2.1.9 Función:

La función principal de la carnitina (ácido β -hidroxi- γ -trimetilaminobutírico) es la de actuar como lanzadera de ácidos grasos de cadena larga activados desde el citoplasma al interior de la matriz mitocondrial para ser degradados en la β -oxidación, y remover del interior de la mitocondria los ácidos grasos de cadena larga, media y corta que se acumulan como resultado del metabolismo normal y anormal, manteniendo niveles adecuados de coenzima A (CoA) libre (*Figura N° 02*). Sin la formación de acil carnitina, la oxidación de ácidos grasos de cadena larga no podría suceder, en la membrana mitocondrial *per se*.¹⁶

La carnitina interactúa además con diferentes tipos de membranas celulares para cambiar sus propiedades fisicoquímicas.²² Esto significa que la carnitina modula la relación acil-CoA/CoA¹⁶ libre mediante la formación de acilcarnitinas. Si las acil-CoA son producidas a velocidad mayor de la que son utilizadas, el CoA libre intramitocondrial es regenerado mediante la unión de carnitina a grupos acilo y la alta relación de acil-CoA/CoA libre se corrige. La carnitina está presente en tejidos y fluidos corporales en forma libre, así como esterificada (acilcarnitinas de cadena corta, media y larga), y la carnitina total consiste en la sumatoria de la carnitina libre y todas las acilcarnitinas.²²

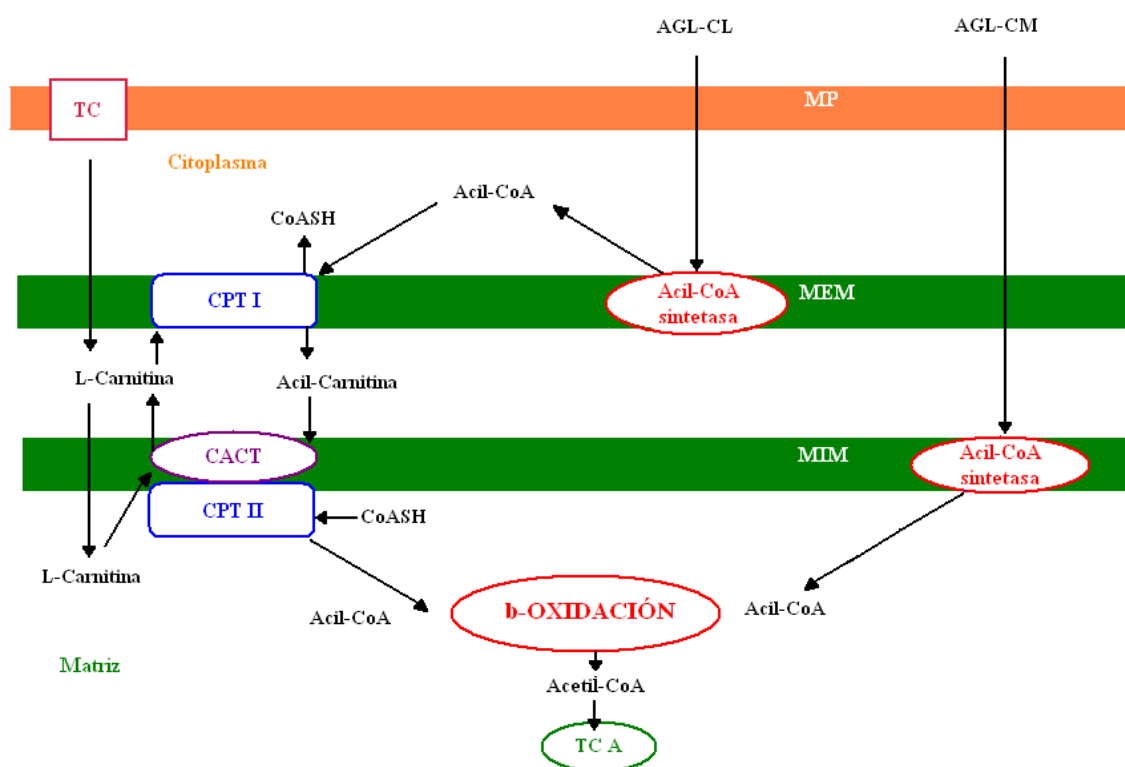


Figura N°2: Ciclo de la carnitina. Abreviaturas: AGL-CL, ácidos grasos libres de cadena larga; AGL-CM, ácidos grasos libres de cadena media; TC, transportador de carnitina; MP, membrana plasmática; MEM, membrana externa mitocondrial; MIM, membrana interna mitocondrial; CPT I, carnitina palmitoil transferasa I; CACT, carnitina translocasa; CPT II, carnitina palmitoil transferasa II; TCA, ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

2.1.10 Deficiencia:

Por considerarse a la Carnitina un componente importante de la dieta, es posible mostrar que la falta en la alimentación resulte en una “deficiencia”.¹⁹

La deficiencia de carnitina es definida bioquímicamente como niveles bajos de carnitina libre, menos de 20 μ mol/L en plasma y quizá puede estar asociado a bajas concentraciones de carnitina en tejido y/u orina.⁵

En humanos, se clasifica una deficiencia primaria y una deficiencia adquirida.

La deficiencia adquirida de carnitina ha sido descrita en pacientes cirróticos caquéticos, recién nacidos que reciben NPT y adultos que reciben NPT por más de 20 días.⁴

Combinación de consumo inadecuado de la dieta oral, ausencia de NPT y disminución de la síntesis hepática probablemente contribuyen a la deficiencia de carnitina en estas situaciones.⁴

En los neonatos la síntesis a partir de sus precursores lisina y metionina son pobremente desarrollados.⁸

En hombres, la síntesis de carnitina ocurre sólo en hígado y riñón, de ahí que se espere una disminución de su síntesis en pacientes que presenten daño hepático y daño renal, incluso si existen cantidades suficientes de lisina y metionina en la dieta.^{8,20}

Pacientes quirúrgicos con NPT usualmente no reciben carnitina y es sabido que se excreta grandes cantidades de este componente en la orina durante el curso post-operativo. Además, el estrés quirúrgico incrementa la β -oxidación (oxidación de grasas), de este modo se necesitaría la carnitina para mejorar la entrada.⁸

2.2 LÍPIDOS

2.2.1 Introducción:

Los lípidos constituyen la principal reserva energética del organismo. En un individuo normal de 70Kg, las reservas energéticas contenidas en los lípidos son del orden de unas 160 000 Kcal, las contenidas en los carbohidratos (glucógeno) 1500 Kcal y en las proteínas 30 000Kcal.²

Cuando se presentan condiciones de insuficiente aporte exógeno de energía, estrés hipometabólico, se producen alteraciones en el metabolismo que permiten el empleo de estas reservas energéticas por un determinado período de tiempo.

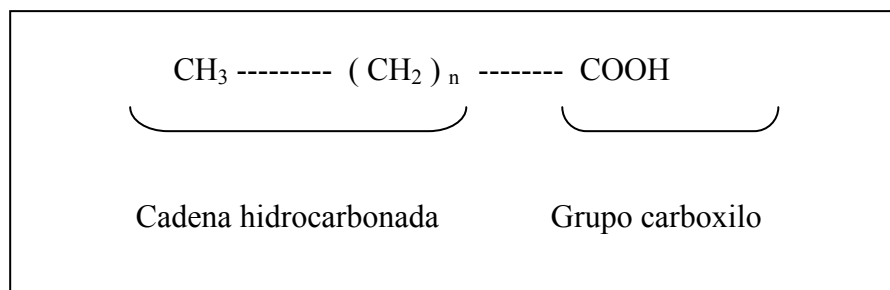
En condiciones de estrés quirúrgico o accidental e infecciones, estrés hipermetabólico, el organismo no sólo mantiene una producción alta de glucosa para ser utilizada por aquellos órganos que la requieren sino que oxida en forma importante sus reservas de grasa para producir energía.

2.2.2 Los ácidos grasos y los triglicéridos

Los lípidos que utiliza el organismo como fuente energética son los ácidos grasos libres y su forma de almacenamiento, los triglicéridos.²

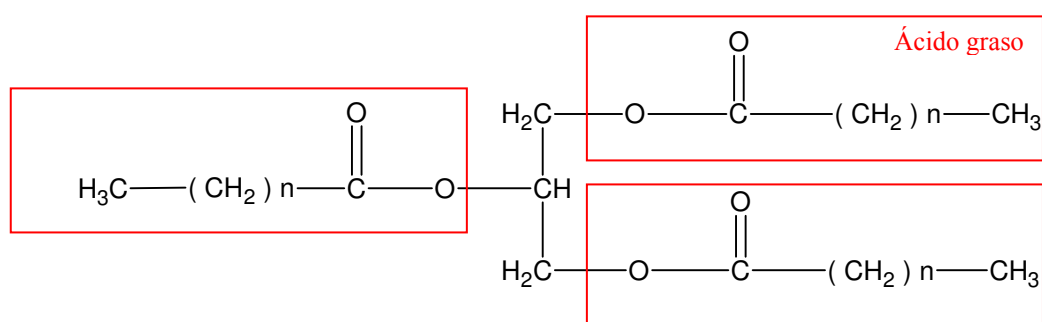
Los ácidos grasos circulan en nuestro organismo en cantidades muy pequeñas en forma libre, no esterificados, o formando parte de los triglicéridos, que se encuentran acumulados en el tejido adiposo, el hígado y las lipoproteínas circulantes.

Los ácidos grasos están formados de una cadena hidrocarbonada que se caracteriza por presentar un grupo carboxilo en un extremo :

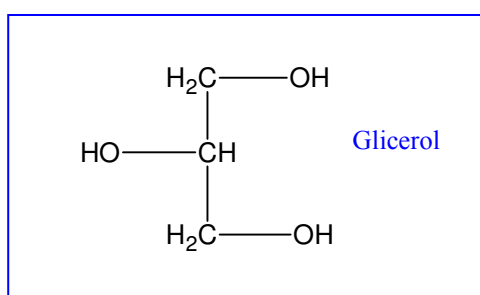


n = número de grupos metileno colocados entre el metilo y el carboxilo

Los triglicéridos son ésteres de los ácidos grasos con el glicerol, un alcohol de tres carbonos :



Triglicérido



Los ácidos grasos tienen distintas clasificaciones, entre ellas están:

- La presencia o no de enlaces dobles en la cadena hidrocarbonada.
- El número de átomos de carbono en la cadena hidrocarbonada.
- La posición de los dobles enlaces en relación con el carbono carboxílico.
- La posición del primer enlace no saturado en relación con el carbono metílico.

En el presente trabajo para clasificar los ácidos grasos se utilizó el número de átomos de carbono en la cadena hidrocarbonada, así:

Ácidos Grasos:

- De cadena larga : > 12 carbonos
- De cadena media : $4 - 12$ carbonos
- De cadena corta : < 4 carbonos

Estos ácidos grasos poseen diferencias en cuanto a su metabolismo de acuerdo al número de átomos que posean.

Más del 90% de los ácidos grasos en los mamíferos tienen un número par de átomos de carbono. La *Tabla N°02* muestra los ácidos grasos más frecuente encontrados en los tejidos de los mamíferos.

Tabla N°02: Los ácidos grasos predominantes en tejidos de mamíferos

Nombre Común	Número de átomos de carbono	Número de dobles enlaces
Láurico	12	0
Mirístico	14	0
Palmítico	16	0
Esteárico	18	0
Palmitoleico	16	1
Oleico	18	1
Linoleico	18	2
Linolénico	18	3
Araquidónico	20	4

Los ácidos linoleico y linolénico se consideran esenciales por cuanto no pueden ser sintetizados en el organismo y deben ser suministrados en la dieta.

2.2.3 Metabolismo

Los ácidos grasos provienen de distintas fuentes:

- Ácidos grasos exógenos de la dieta.
- Síntesis a partir del acetil-CoA, el cual proviene del metabolismo de la glucosa o de los aminoácidos.
- Transformación de otros ácidos grasos endógenos.

A su vez los ácidos grasos pueden seguir varias vías metabólicas:

Síntesis de Triglicéridos, que se almacenan en el tejido adiposo, como reserva energética.

Oxidación con la consiguiente producción de energía.

Interconversión a otros ácidos grasos.

Conversión a cetonas.

ABSORCIÓN

La absorción de las grasas por el intestino es diferente según se trate de triglicérido de cadena media (TCM) o triglicéridos de cadena larga (TCL), provenientes de ácidos grasos de cadena media y larga, respectivamente.

La digestión de los triglicéridos de cadena larga comprende la emulsificación de los mismos gracias a las sales biliares y la fosfatidil-colina de la bilis en el duodeno y la hidrólisis por la lipasa pancreática, la cual produce ácidos grasos libres y monoglicéridos.

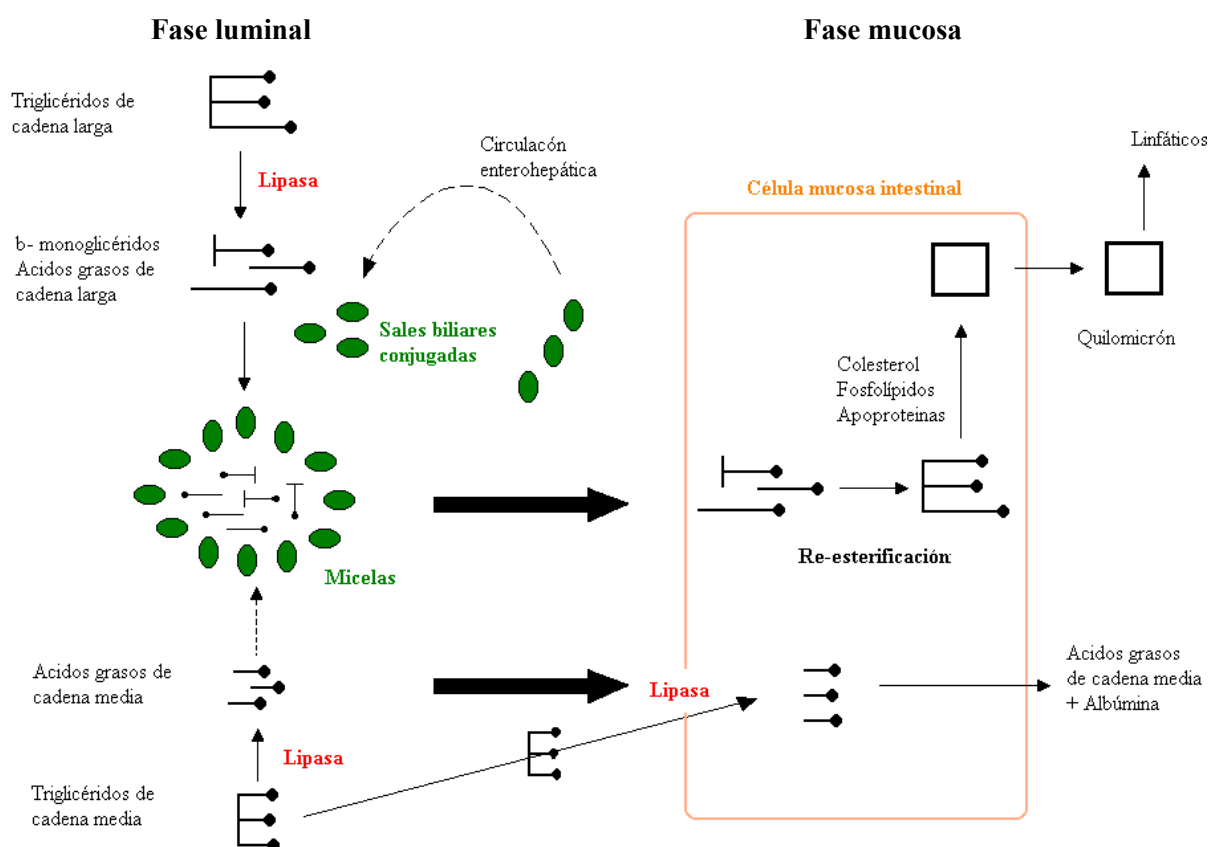


Figura N°03: Digestión y Absorción de los triglicéridos de cadena larga y media

La absorción de estos ácidos grasos libres y beta-monoglicéridos se hace en forma pasiva hacia las células epiteliales en la mucosa del yeyuno y del íleon. Dentro de

las células se producen dos procesos: reesterificación y formación de quilomicrones. La reesterificación (conversión nuevamente a triglicéridos) de los ácidos grasos tiene lugar en el retículo endoplasmático.

Estos triglicéridos son entonces “empacados” en partículas compuestas de proteínas, fosfolípidos y colesterol llamadas quilomicrones; los cuales son liberados por exocitosis dentro del espacio extracelular y transportados por el sistema linfático. Durante el transporte. La superficie del quilomicron adquiere una nueva cubierta provista por las lipoproteínas de alta densidad (HDL).²

Los triglicéridos de los quilomicrones antes de ser tomados por tejidos son hidrolizados a monoglicéridos y ácidos grasos libres, por la lipoproteinlipasa localizada en la membrana endotelial y a su vez los monoglicéridos son hidrolizados por la monoacilglicerol-lipasa, completando así la hidrólisis de los triglicéridos.

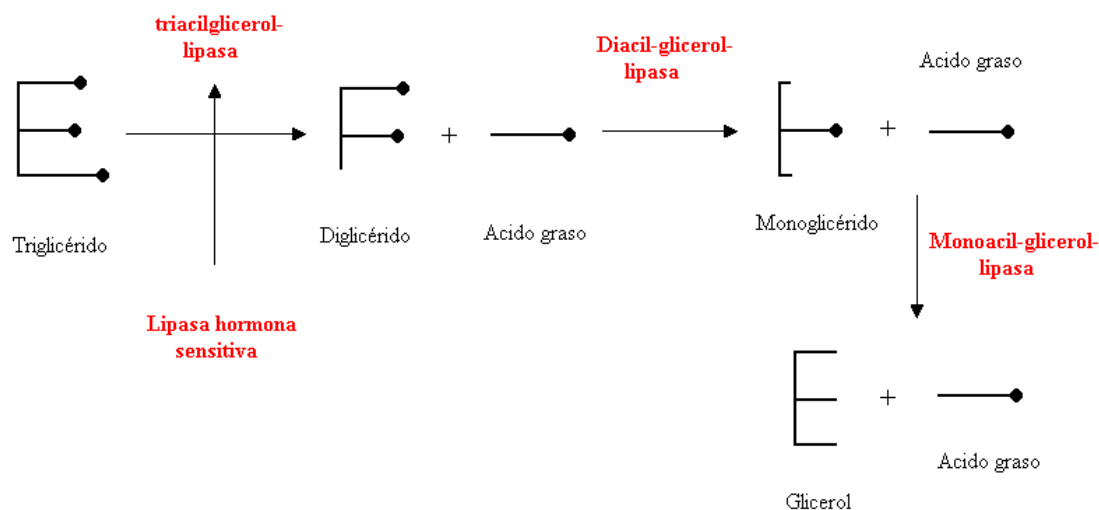


Figura N°04:: Hidrólisis de los triglicéridos

En condiciones normales el 80% de los ácidos grasos liberados de los triglicéridos son tomados por los tejidos muscular y adiposo y el resto por el hígado.²

OXIDACIÓN

La oxidación de los ácidos grasos para la producción de energía es llevada a cabo en la mitocondria de las células de aquellos tejidos que emplean los ácidos grasos como fuente energética.

La principal vía de oxidación es la llamada beta-oxidación, que involucra la oxidación del carbono beta (B) para formar un cetoácido.

El glicerol resultante de la hidrólisis de los triglicéridos en camino hacia la oxidación es metabolizado en el hígado en el proceso de gluconeogénesis.

Los ácidos grasos libres son tomados por la célula y en el citosol son activados por la formación de derivados de acil-CoA.

Dos sistemas enzimáticos de activación están presentes en las células. El primero localizado en el retículo endoplasmático que activa los ácidos grasos de cadena larga (enzima: acil-CoA sintetasa específica). El segundo localizado en la matriz mitocondrial que activa los ácidos grasos de cadena media (4-12 carbonos) y de cadena corta (< 4 carbonos : acetato y propionato).

Los ácidos grasos de cadena media y corta entran en la mitocondria libremente desde el citosol, antes de ser activados. Por el contrario, los ácidos grasos de cadena larga, que son activados a acil-CoA graso en el citosol, no pueden pasar la membrana mitocondrial libremente porque ésta es impermeable a la coenzima-A (CoA) y requieren de un sistema de enzimas y de la carnitina para ingresar a la mitocondria para su posterior beta-oxidación.

El acil-CoA graso proveniente de los ácidos grasos de cadena larga o cadena media es sujeto en la matriz mitocondrial a un proceso que remueve 2 carbonos de la cadena sucesivamente hasta que se obtiene un fragmento final de 2 carbonos: el acetil-CoA que ingresa al ciclo de Krebs donde se produce el ATP.

2.2.4 Triglicéridos de cadena media (TCM)

Los TCM fueron introducidos por primera vez en 1950 para el tratamiento de los desórdenes en la absorción de lípidos. Desde entonces hemos visto grandes avances en el metabolismo y el uso clínico de los TCM y de sus ácidos grasos.²³

El interés de su empleo en la alimentación parenteral, especialmente estados de hipermetabolismo, es creciente y su utilidad está siendo evaluada actualmente.²

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Los TCM son ésteres del glicerol cuyos ácidos grasos contienen un número de átomos de carbono entre 6 y 12. Los TCM son hechos de una mezcla de ácidos grasos de cadena media, C₆:O (1-2%), C₈:O (65-75%), C₁₀:O (25-35%) y C₁₂:O (1-2%), obtenidos por la hidrólisis del aceite de coco seguido del fraccionamiento de los ácidos grasos. Los ácidos grasos de cadena media son esterificados con glicerol con o sin un catalizador para la formación de TCM.²⁴

<i>Fórmula</i>	<i>Nombre común</i>	<i>Nombre sistemático</i>	<i>Fórmula estructural</i>
C ₆ H ₁₂ O ₂	Caproico	n- Hexanoico	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH
C ₈ H ₁₆ O ₂	Caprílico	n- Octanoico	CH ₃ (CH ₂) ₆ COOH
C ₉ H ₁₈ O ₂	Pelargónico	n- Nonanoico	CH ₃ (CH ₂) ₇ COOH
C ₁₀ H ₂₀ O ₂	Cáprico	n- Decanoico	CH ₃ (CH ₂) ₈ COOH
C ₁₂ H ₂₄ O ₂	Láurico	n- Dodecanoico	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH

El punto de fusión de los ácidos grasos de cadena media es mucho más bajo (C₈:O, 16,7°C; C₁₀:O, 31,3°C) que el de los ácidos grasos de cadena larga (C₁₆:O, 63,1°C). Su solubilidad en agua es mayor que los ácidos grasos de cadena larga (solubilidad en agua para C₈:O a 20°C es 68 mg/100ml y para C₁₆:O es 0,72 mg/100ml). Son además electrolitos débiles y altamente ionizados a pH neutro, lo que incrementa aún más su solubilidad en fluidos biológicos.

Tabla N°03 : Algunos ácidos grasos naturales de cadena media y sus propiedades fisicoquímicas

La mayor solubilidad y el menor tamaño molecular de los ácidos grasos de cadena media tienen consecuencias en todos los niveles de su metabolismo.²³

El comportamiento de los TCM en cuanto a su digestión, absorción y transporte presenta diferencias de importancia con los LCT , las principales características de estos procesos son:

- La emulsificación no es un proceso absolutamente necesario para la hidrólisis y absorción por su mayor hidrosolubilidad, de modo que una deficiencia de sales biliares no impide la digestión de los MCT.
- La hidrólisis por parte de la lipasa pancreática es muy eficiente y compromete tanto las uniones alfa (α) como las beta (β).
- Hasta un 30% de los MCT pueden ser absorbidos sin cambio, es decir, como triglicéridos, por la membrana de la célula epitelial e hidrolizados dentro de la célula. ²

ABSORCIÓN

El peso molecular de los TCM es más pequeño que el de los TCL. ²³ Este factor facilita la acción de la lipasa pancreática. Por consecuencia los MCT son hidrolizados de manera más rápida y más completa que los TCL. En el caso de una mezcla de TCM y TCL, los ácidos grasos de cadena media son liberados preferentemente. Mott CB, Sarles H y Tiscornia O ²⁵ demostraron este fenómeno en humanos, cuando los TCM no produjeron algún cambio en la secreción pancreática, mientras que con los TCL había un aumento global significativo.

Una vez que los ácidos grasos de cadena media entran en las células pasan directamente a la circulación portal unidos a la albúmina. (*Figura N°03*). Ellos no requieren reesterificación intracelular, ni son transportados por el conducto torácico. ²

METABOLISMO HEPATICO

En la célula hepática (*Figura N°05*) el metabolismo de los ácidos grasos de cadena media difiere del metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga; ya que estos casi nunca son activados en el espacio extramitocondrial, porque la enzima activadora específica solo está presente en la mitocondria.

Los ácidos grasos de cadena media cruzan la doble membrana mitocondrial muy rápidamente y a diferencia de los de cadena larga no requieren la presencia de carnitina. En la matriz mitocondrial los ácidos grasos de cadena media son activados por la Acil-CoA sintetasa específica y sufren β -oxidación, con producción de acetil-CoA. Al ser estos ácidos grasos rápidamente oxidados, el resultado es un exceso de acetil-CoA la cual puede seguir varias vías metabólicas tanto en la mitocondria (ciclo de Krebs, cetogénesis, elongación de ácidos grasos) como en el citosol (síntesis de novo de ácidos grasos y colesterol). Durante esta acelerada oxidación muchos átomos de hidrógeno son liberados y así el medio es notablemente reducido.

Dependiendo de la cantidad de ácidos grasos de cadena media administrados, la capacidad del ciclo de Krebs es copada y entonces el acetil-CoA es redirigido hacia la producción de cuerpos cetónicos. Aparentemente uno de los factores que limitan la entrada de acetil-CoA al ciclo de Krebs lo constituye la deficiencia relativa de oxaloacetato que en este medio reducido es convertido a malato.

Así pues los ácidos grasos de cadena media son cetogénicos mucho más que los ácidos grasos de cadena larga.

Tabla N°04 : Diferencias de los TCM con los TCL

Los TCM:

- Presentan hidrólisis enzimática intraluminal más rápida y completa que los TCL.
 - No requieren incorporación dentro de micelios como los TCL y por tanto las sales biliares no se necesitan para su dispersión en agua.
 - Pueden entrar en la célula epitelial intestinal sin hidrólisis previa, lo que no sucede con los TCL.
 - No forman quilomicrones y su transporte es por vía portal como ácidos grasos de cadena media unidos a la albúmina.
 - No requieren reesterificación en las células del intestino, como los TCL.
-

2.3 NUTRICIÓN PARENTERAL:

2.3.1 Introducción:

La Nutrición Parenteral consiste en la provisión de nutrientes mediante su infusión a una vía venosa a través de catéteres específicos, para cubrir los requerimientos metabólicos y del crecimiento.²⁶

Esta nutrición constituye una forma de tratamiento intravenoso que permite reponer o mantener el estado nutricional.

La Nutrición Parenteral está constituida por líquidos y electrolitos, aminoácidos, aportes energéticos (carbohidratos y lípidos), minerales, vitaminas y oligoelementos. La nutrición puede administrarse a través de una vía periférica o un catéter venoso central.²⁶

La Asociación Norteamericana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) definió una serie de lineamientos, entre los cuales clasificó las indicaciones de la nutrición parenteral en cuatro grupos que pueden ser apreciados en la *Tabla N°05*.²⁷

<i>Tabla N°05:: Indicaciones de la nutrición parenteral</i>	
Situaciones	Indicación
1.- Situaciones clínicas en las cuales la NP debe ser parte de los cuidados rutinarios.	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes incapaces de absorber nutrientes a través del tracto gastrointestinal (por ejemplo resección masiva del intestino delgado [$>90\%$], enfermedades del intestino delgado, enteritis por radiación, diarrea severa o vómito intratable) - Pacientes sometidos a quimioterapia en altas dosis, terapias de radiación o trasplante de médula ósea. - Pancreatitis aguda grave - Desnutrición severa en presencia de un tubo digestivo no funcionando. - Pacientes severamente catabólicos con o sin malnutrición cuyo intestino no podría ser utilizado por al menos 5 días.
2.- Situaciones clínicas en las cuales la NP usualmente es útil.	<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía mayor - Estrés moderado. - Fístulas enterocutáneas. - Enfermedad inflamatoria intestinal. - Hiperemesis gravídea. - Desnutrición moderada en pacientes que requieren cirugía o tratamientos médicos intensivos. - Incapacidad para usar la vía digestiva por 7 a 10 días. - Obstrucción del intestino delgado secundaria a adhesiones inflamatorias.
3.- Situaciones clínicas en las cuales la NP es de valor limitado.	<ul style="list-style-type: none"> - Injuria leve en un paciente bien nutrido cuyo intestino podrá ser utilizado en menos de siete días. - Postoperatorio inmediato o posterior a un periodo de estrés.
4.- Situaciones clínicas en las cuales la NP no debe utilizarse.	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con una función digestiva normal, capaz de consumir los nutrientes requeridos diariamente, ya sea por vía oral o enteral. - Pacientes con una disfunción limitada del intestino, en quienes la duración prevista de la NP sea menor a 5 días.

La nutrición parenteral no debería instaurarse por periodos inferiores a una semana y debe mantenerse hasta que se consiga una adecuada transición a alimentación enteral (cuando dichos aportes alcancen 2/3 de los requerimientos nutricionales estimados).²⁶

La Nutrición Parenteral Total es un método terapéutico que consiste en administrar por vía endovenosa todos los nutrientes en cantidades y proporciones adecuadas para cubrir los requerimientos diarios de un sujeto y permitir el funcionamiento normal de sus procesos metabólicos. Cuando esta nutrición constituye el único aporte de nutrientes, hablamos de Nutrición Parenteral Total. (NPT).²⁶

El inicio de la NPT deberá ser más precoz cuanto mayor sea la depleción proteica (mayor grado de desnutrición) y el grado de hipercatabolismo (sepsis grave, politraumatizado severo).

Muchos de los enfermos hospitalizados, por su gravedad, entran en un proceso de hipermetabolismo (catabolismo), algunos requieren ayuno por tiempo prolongado, observándose el llamado “autocanibalismo”, con hipotrofia muscular y pérdida de peso.²⁸

Los objetivos de la NPT son proporcionar un aporte adecuado de sustratos organo-específicos y así prevenir y/o tratar su depleción y desnutrición, inmunoestimular aumentar los procesos de reparación tisular, mejorar la respuesta a los tratamientos antiinfecciosos, disminuir la morbilidad, reducir la convalecencia y los días de hospitalización.²⁸

Se ha observado que el paciente críticamente enfermo tiene requerimientos nutricionales muy diferentes a los de los otros pacientes y que su respuesta a la enfermedad se puede modular por medio de la nutrición. ¹

2.3.2 Metabolismo Funcional:

Los pacientes en los cuales está indicada la NPT con frecuencia se encuentran en algún estado de inanición o desnutrición y muestran condiciones metabólicas alteradas. De ahí que sea primordial conocer los procesos metabólicos normales para así saber como brindar apoyo nutricional al enfermo grave.

Metabolismo de los carbohidratos

Los requerimientos de energía son variables. Se estima que los adultos normales necesitan alrededor de 25 a 35 kilocalorías diarias por cada kilogramo de peso corporal.

La fuente habitual de energía de consumo inmediato en la célula son los carbohidratos en forma de glucosa. Una persona sana puede obtener glucosa a partir de dos nutrientes importantes: los carbohidratos y las proteínas. El cuerpo puede almacenar; en forma de glucógeno, pequeñas cantidades de carbohidratos, pero la energía se almacena de manera más económica en forma de lípidos. ¹

La utilización de los carbohidratos comienza en el tracto digestivo, con la hidrólisis de almidones y azúcares complejos a azúcares simples. Una gran parte de carbohidratos se convierten en glucosa, cuya mayor parte después circula bajo la forma de glucosa sanguínea luego de ser absorbida en el tracto gastrointestinal y de entrar al sistema hepático de la vena porta. La glucosa circulante es tomada por las células del organismo y quemada para obtener energía. Las células sanguíneas

oxidan glucosa solo parcialmente a piruvato y lactato, que más tarde recircula al hígado para regenerar glucosa.

La glucosa se convierte en glucógeno, que se almacena en el organismo como una reserva de energía fácilmente utilizable. El glucógeno que se almacena en el hígado se puede movilizar con facilidad para proporcionar glucosa para uso sistémico. Por el contrario el músculo emplea para su uso el glucógeno que almacena, si bien algo de glucógeno muscular se puede aprovechar para necesidades sistémicas por conversión muscular a lactato (vía glucosa) y después liberarse al torrente sanguíneo para reconversión a glucosa en el hígado.

Por lo general el cuerpo protege sus reservas de glucógeno para usarla en casos de emergencia. De hecho, el organismo no echa mano de ella en forma inmediata cuando no hay suficiente glucosa circulando. En vez de ello, recurre a generar glucosa a partir de productos de la hidrólisis de grasas ingeridas (glicerol, por ejemplo) y de proteínas (aminoácido), ya que ambos también se queman directamente para obtener energía. Durante periodos de ayuno prolongado, en que se necesita más combustible del que todas las fuentes inmediatas puede proveer, el glucógeno del hígado se despolimeriza a glucosa, que se libera y se distribuye por el torrente sanguíneo a los sitios de oxidación.

Cuando los lugares de almacenamiento de glucógeno están llenos, el exceso de carbohidratos es convertido en lípidos para su almacenamiento económico como grasa neutra o triglicéridos en el tejido adiposo.

Metabolismo de los lípidos

La grasa es la principal forma de almacenar energía en el organismo. Como combustible, la grasa proporciona nueve kilocalorías por gramo, lo cual es más del doble de lo que proporcionan los carbohidratos o las proteínas.

El metabolismo de los lípidos empieza en el intestino, donde son hidrolizados, absorbidos y resintetizados a triglicéridos. Estos son incorporados a las partículas lipídicas llamadas quilomicrones, que circulan en el torrente sanguíneo. El componente lipídico de los quilomicrones es partido por enzimas específicas en sus componentes: el glicerol y los ácidos grasos. Los ácidos grasos libres ingresan fácilmente a las células de tejidos como el corazón y el músculo, donde se oxidan para proveer energía. Los ácidos grasos también pueden ser absorbidos por células del tejido adiposo, donde son reesterificados con glicerol para volver a formar triglicéridos de almacenamiento. Esta vendría a ser la reserva energética a largo plazo.

La movilización de los lípidos endógenos para su utilización involucra dos vías metabólicas: la gluconeogénesis y el llamado ciclo del ácido cítrico. Este ciclo es el paso final del metabolismo de carbohidratos, aminoácidos y ácidos grasos.

Metabolismo de las proteínas:

En vista de que los aminoácidos no se almacenan en el organismo, el nivel de proteínas se debe mantener a través de la ingestión diaria de proteínas.

Las proteínas ingeridas se digieren química y enzimáticamente en el tracto gastrointestinal, y generan aminoácidos y pequeños péptidos. Los aminoácidos y péptidos son transportados a través de la mucosa intestinal hacia el torrente sanguíneo, que los conduce al hígado.

Tabla N°06: Características de los macronutrientes

CARBOHIDRATOS	
1) Simples	<ul style="list-style-type: none"> • Monosacáridos (un azúcar por molécula) <ul style="list-style-type: none"> • Hexosas (glucosa y fructosa) en miel y frutas • Pentosas

- Disacáridos (dos azúcares por molécula).
 - Sacarosa (azúcar de mesa, presente también en melaza, jarabe de maple y en menor cantidad en frutas)
 - Maltosa (en granos germinados, cereales de malta y jarabes de maíz).
 - Lactosa (azúcar de la leche).
- 2) Complejos (polisacáridos con múltiples azúcares por molécula)
 - Almidones (polímeros de glucosa)
 - Cereales
 - Leguminosas
 - Tubérculos
 - Fibras (hidratos de carbono no digeribles de las paredes celulares de plantas tales como celulosa, hemicelulosa y pectina; parcialmente convertibles por la flora intestinal en ácidos grasos absorbibles)
- 3) Sustancias relacionadas con carbohidratos
 - Ácidos orgánicos como el cítrico y el málico
 - Polioles como el sorbitol y el xilol, de absorción incompleta y con efecto laxante.

LÍPIDOS

- 1) Grasas y aceites (ésteres de glicerol y tres ácidos grasos); principal lípido de los alimentos.
- 2) Ácidos grasos (parte polar de los lípidos; son cadenas no ramificadas de alquilos con un carboxilo en un extremo).
Se clasifican por la longitud de la cadena de carbono:
 - Cadena corta (menos de 4 carbonos)
 - Cadena media (6 a 12 carbonos)
 - Cadena larga (más de 12 carbonos)
 y por el grado de saturación de la cadena:
 - Saturados (sin dobles enlaces entre carbonos) como el palmítico (C16) y esteárico (C18)
 - Monoinsaturados (un doble enlace único) como el ácido oleico (C18).
 - Polinsaturados (dos o más dobles enlaces) como el linoléico que se simboliza como C18:2,n-6 para indicar que se trata de una cadena de 18 carbonos con dos dobles enlaces y que el primer doble enlace está en el carbono 6 contando a partir del extremo en que está el carbono del metilo.
- 3) Fosfolípidos que contienen glicerol, ácidos grasos y fosfatos. Son componente estructural de membranas y de lipoproteínas.
- 4) Colesterol, que se encuentra sólo en productos de origen animal.

PROTEÍNAS

Las proteínas se constituyen con 20 de los llamados aminoácidos comunes. Hay nueve aminoácidos llamados esenciales porque no pueden ser sintetizados por el organismo.

2.3.3 Metabolismo Alterado:

Se han realizado muchos esfuerzos para ajustar las dosis de nutrientes parenterales que se administran al paciente. Pronto se aprendió que los pacientes a quienes solo

se les daba glucosa en grandes cantidades, presentaban varias anormalidades fisiológicas.

Estas observaciones llevaron a reducir la cantidad total de glucosa que se suministraba a los enfermos graves, y a recomendar que se les diera la glucosa suficiente para cubrir el gasto energético basal ¹. Obviamente se necesitaban otras fuentes de energía para proveer cualquier gasto por arriba del gasto basal. De ahí surgieron las emulsiones intravenosas de lípidos como una alternativa energética.

2.3.4 Hipermetabolismo

El llamado paciente hipermetabólico tiene necesidades específicas y no necesariamente demandas aumentadas. Actualmente se investigan los efectos benéficos de combustibles nuevos y de mezclas de combustibles, entre ellos los lípidos.

2.3.5 Fuentes de caloría durante la Nutrición Parenteral Total

GLUCOSA:

La glucosa es el carbohidrato utilizado con mayor frecuencia en la NPT y es hoy en día la principal fuente de aporte energético. Los requerimientos energéticos de un individuo normal se dan 60% en forma de glucosa, 30% en forma de grasas y 10% en forma de proteínas. ²⁹

Prácticamente todas las células de nuestro cuerpo tienen la capacidad de oxidar la glucosa, pero en algunos tejidos es de particular importancia. Por ejemplo el cerebro la utiliza como fuente energética y esta función no puede ser sustituida por otro carbohidrato; aún en los estados de ayuno, el cerebro debe recibir entre el 20 al

30% de las calorías totales que necesita en forma de glucosa. De igual manera los glóbulos rojos tienen un requerimiento de 30 a 40g de glucosa al día.²⁹

La dextrosa de uso parenteral, es glucosa monohidratada, por lo cual aporta 3,4 Kcal por cada gramo administrado y se presenta en concentraciones de 5, 10, 20 y 50%.²⁹

LÍPIDOS:

Las emulsiones de lípidos se utilizan en la NPT para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales y como fuente de kilocalorías no proteicas. Las emulsiones de lípidos en nuestro medio se encuentran en concentraciones de 10 y 20% y proveen 1,1 y 2 Kcal/mL, respectivamente. Existen emulsiones que proporcionan únicamente ácidos grasos de cadena larga (Lipovenoes®) y otras que contienen una combinación de ácidos grasos de cadena larga y ácidos grasos de cadena media (Lipofundin®). Las emulsiones incluyen además la lecitina de la yema del huevo como un agente emulsificante y el glicerol hipertónico, para prevenir que la solución final sea hipotónica.²⁹

Existe evidencia que en pacientes en estado de hipermetabolismo (catabolismo), los triglicéridos de cadena media tienen ciertas ventajas sobre los de cadena larga:²

- Menor bloqueo del sistema inmunológico en este grupo de pacientes que ésta más predispuesto a la infección.
- Oxidación más rápida y completa, lo que los hace una excelente fuente de energía.
- Independencia del sistema de transporte mediado por la carnitina en la mitocondria, que se ha encontrado deficiente en sepsis.
- Menor esteatosis.
- Menor efecto de ahorro nitrogenado y estímulo de la síntesis proteica.

El uso de las emulsiones lipídicas seguras en la Nutrición Parenteral del ser humano representa uno de los avances más notables en el sostén nutricional artificial del enfermo.³⁰

Importancia de los Lípidos en la Nutrición:

En un principio el uso de lípidos en la Nutrición Parenteral tenía como fines:

- i. Proveer ácidos grasos esenciales.
- ii. Tener una fuente calórica rica con un efecto osmótico prácticamente nulo.

Esta riqueza está dada por los triglicéridos de cadena larga y media, los fosfolípidos y el glicerol que se encuentran en las emulsiones disponibles en el mercado.³⁰

La primera emulsión grasa bien tolerada por vía parenteral, desarrollada en 1961, es el Intralipid®, que está compuesta por aceite vegetal (soya), emulsificada con lecitina de yema de huevo y adicionada de glicerol para aumentar la tonicidad. Una emulsión grasa similar compuesta por aceite de soya y de cárcamo con los mismos emulsificante (Liposyn®), fue desarrollada posteriormente en Norteamérica.²

En 1976 se desarrolló otra emulsión grasa para uso parenteral compuesta por aceite de soya (50%) y de coco (50%), llamada Lipofundin®.

Los ácidos grasos contenidos en estas emulsiones son principalmente ácidos grasos de cadena larga, linoleico, linolénico, oleico y palmítico o de cadena media, principalmente caprílico, caprico, láurico. El ácido linoleico y el ácido linolénico son los ácidos grasos esenciales. El organismo no los puede sintetizar y deben por consiguiente ser obtenidos de la dieta.²

Tabla N°07 : Composición de las emulsiones lipídicas

Constituyentes	<i>Intralipid 10% ®</i>	<i>Liposyn 10% ®</i>	<i>Lipofundin MCT/LCT 10% ®</i>
	<i>Existen presentaciones al 20%</i>	<i>Existen presentaciones al 20%</i>	<i>Existen presentaciones al 20%</i>
Aceite de soya g/dL	10	5	5
Aceite de Cárcamo g/dL	--	5	--
Fosfolípidos yema de huevo g/dL	1,2	1,2	1,2
Glicero g/dL	2,25	2,5	2,5
Triglicéridos de cadena media g/dL	--	--	5
Tamaño de partículas (µm)	0,13-0,16	0,4	0,35
PH	8,0	8,0	6,5-8,5
Osmolaridad (mOsm/L)	240	276	345
Kcal/L	1100	1100	1058
Ácido linoleico %	54	65,8	25
Ácido linolénico %	7	4,2	5,7
Ácido oleico %	26	17,7	11
Ácido palmítico %	9	8,8	6
Ácido esteárico %	3	3,4	--
Ácido caprílico %	--	--	27
Ácido cáprico %	--	--	20
Ácido láurico %	--	--	1,7

En general, las emulsiones lipídicas en las que intervienen TCM y TCL aseguran una buena administración calórica y de ácidos grasos esenciales.³⁰

Los lípidos administrados por vía endovenosa son aclarados del torrente sanguíneo por la lipoprotein lipasa en la misma forma que las grasas ingeridas en la dieta; esto ocurre en el endotelio capilar del músculo y lo adipositos, liberando ácidos grasos libres, que pueden reesterificarse a triglicéridos en el adiposito o bien, ser usados como fuente de energía en el hígado, corazón o músculo esquelético.³¹

Una pequeña porción de ácidos grasos libres se transporta en la sangre unida a la albúmina debido a que tiene carácter polar y llega de nuevo al hígado para síntesis de lipoproteínas; los ácidos grasos de cadena larga cruzan la membrana mitocondrial y sufren beta oxidación, paso que no puede darse en ausencia o deficiencia de carnitina.²

2.4 DESNUTRICIÓN:

Desnutrición es el término usado para definir el insuficiente ingreso o la excesiva pérdida de ellos, para todos los substratos de recambio con excepción del agua y los gases²

La desnutrición que cursa estrés hipermetabólico ocurre en pacientes con trauma accidental o quirúrgico, infecciones, etc. caracterizado por: aumento de la tasa metabólica basal, utilización incrementada de ácidos grasos como combustible, incremento en la producción de glucosa a partir de las proteínas y cetosis incrementada.; todo esto hace que ante la deficiencia en el suministro de energéticos el agotamiento de las reservas energéticas se presente en forma más rápida.²

2.4.1. Desnutrición Proteico Calórica, Kwashiorkor y Marasmo

La desnutrición puede presentarse por deficiencia de uno o varios nutrientes a la vez. La deficiencia de proteínas, carbohidratos y grasas es encontrada con frecuencia por lo que se ha denominado desnutrición proteico calórica para denominarlo.³²

Igualmente se ha venido empleando los términos Kwashiorkor y Marasmo para establecer dos clases de desnutrición; anteriormente estos términos se crearon para definir síndromes infantiles de desnutrición, ahora fueron extrapolados a adultos con desnutrición.

En el marasmo la albúmina es normal y no hay exceso de agua extracelular, se da cuando el suministro de proteínas es deficiente e igualmente lo es el calórico, la síntesis de albúmina se mantiene dentro de los rangos normales hasta bien avanzado el agotamiento nutricional. En el Kwashiorkor de los adultos existe

hipoalbuminemia y exceso de agua extracelular, y se da cuando el suministro de proteínas es bajo pero el de calorías no, entonces la síntesis albúmina decrece.^{2,32}

2.5 EVALUACIÓN NUTRICIONAL

El estado nutricional es uno de los principales factores a considerar. Para indicar soporte nutricional especial se elabora una historia nutricional breve y se busca algunos signos que ayuden a clasificar a los pacientes²

Tabla N°08

HISTORIA NUTRICIONAL – CUESTIONARIO	
<input type="checkbox"/>	Peso actual
<input type="checkbox"/>	Peso usual
<input type="checkbox"/>	Máximo peso y fecha
<input type="checkbox"/>	Cambios en peso
<input type="checkbox"/>	Cambios en ingesta
<input type="checkbox"/>	Cambios en apetito
<input type="checkbox"/>	Patrón de hábito intestinal
<input type="checkbox"/>	Naúseas o vómitos
<input type="checkbox"/>	Aversión a las comidas, intolerancia y alergias
<input type="checkbox"/>	Uso de suplementos nutricionales

Tabla N°09

EXAMEN FÍSICO	
<input type="checkbox"/>	Altura
<input type="checkbox"/>	Peso
<input type="checkbox"/>	Desarrollo esquelético – fuerza
<input type="checkbox"/>	Hábito corporal
<input type="checkbox"/>	Tejido celular subcutáneo
<input type="checkbox"/>	Apatía
<input type="checkbox"/>	Edema depresible, ascitis
<input type="checkbox"/>	Cambios del pelo indicativos, despigmentación, xerosis e hiperqueratosis.
<input type="checkbox"/>	Signos de deficiencias específicas de vitaminas y minerales.

2.5.1 Estudio de la Composición Corporal

La desnutrición produce cambios significativos en la composición corporal del paciente.³³

Se ha diseñado múltiples métodos para determinar la composición corporal, siendo la antropometría el método más popular. En la antropometría se realizan las siguientes mediciones: altura, peso, espesor del pliegue subcutáneo y circunferencia muscular del brazo.

2.5.2 Medición de Parámetros Bioquímicos

Los parámetros bioquímicos son imprescindibles en la vigilancia de los cambios que ocurren en el medio interno del sujeto como consecuencia de la desnutrición.³⁴

Se realizará rutinariamente:

❖ **Albumina sérica**

Dentro de los parámetros bioquímicos se tiene a la albúmina, cuya dosificación es suficiente para el diagnóstico del estado nutricional del paciente³³; ciertamente los niveles de albúmina sérica son indicadores de la gravedad de la desnutrición por tanto; si la albuminemia depende de baja ingesta proteica se tendrá que:

Tabla N°10

Albuminemia 3,0 – 3,5 mg/dL	Déficit leve
Albuminemia 2,5 – 3,0 mg/dL	Déficit moderado
Albuminemia <2,5 mg/dL	Déficit severo
Albuminemia <1,5 mg/dL	Críticamente severo

❖ Excreción urinaria de creatinina

La creatinina es el producto de degradación de la creatina (el 98% está contenida en el músculo) ³⁴, una reducción en la masa muscular disminuirá la creatinina producida y excretada. ³⁵

❖ Balance de Nitrógeno

Evalúa el equilibrio entre la degradación proteica y la reposición exógena. En un individuo normal el balance debe ser cero, en estado hipermetabólico, la degradación de proteínas es siempre mayor que el anabolismo, aunque ambos fenómenos están incrementados sobre lo normal, en estos casos la reposición exógena nunca equilibra la degradación y el intentarlo en estas condiciones, sobrecarga el trabajo metabólico del organismo en general.

En ayuno el balance de Nitrógeno es negativo; en desnutrición se debe lograr un balance positivo. ²

Por lo tanto el balance de Nitrógeno realmente no evalúa el estado nutricional sino la adecuación del soporte nutricional en un momento dado y el grado de catabolismo del paciente.

❖ Recuento de linfocitos en sangre periférica.

La desnutrición proteico - calórica es reconocida generalmente como la causa más común de deficiencia adquirida. ³⁵

En depleción proteica el recuento de linfocitos está reducido³⁵ y esta linfopenia ha sido repetidamente correlacionada con morbilidad aumentada en pacientes hospitalizados.

3 PARTE EXPERIMENTAL

El presente estudio consiste en determinar los niveles plasmáticos de carnitina en pacientes que reciben NPT.

3.1 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

El estudio experimental se realizó entre los meses de Enero y Junio del año 2007 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins ubicado geográficamente en el distrito de Jesús María, Lima – Perú.

Un formato de consentimiento escrito (Ver anexo) fue firmado por cada uno de los participantes y toda la información se consideró confidencial. El estudio cumple con las normas establecidas por el correspondiente comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Se realizó previamente un estudio de campo para estimar los valores reales en nuestra población tomándose tres grupos:

- Personas Aparentemente sanas : **10**
- Pacientes con desnutrición severa que no reciben NPT: **04**
- Pacientes que reciben NPT ≥ 20 días : **06**

Luego del estudio de campo se procedió con el análisis de los dos grupos de la población en estudio:

- Pacientes adultos que NPT basada en ácidos grasos de cadena larga (TCL) por tiempo prolongado (≥ 7 días) : **10**
- Pacientes adultos que NPT basada en ácidos grasos de cadena larga y cadena mediana (TCL/TCM) por tiempo prolongado (≥ 7 días) : **08**

3.1.1 ESTUDIO DE CAMPO:

A) SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO DE CAMPO

- **Personas aparentemente sanas:** 10 (cinco mujeres y cinco varones)

Estas personas fueron adultos (mayores de 18 años) pertenecientes a la comunidad (Lima) a las cuales se les extrajo en total aproximadamente 3 mL de sangre en una sola toma, para su análisis de carnitina, la cual fue analizada en el Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM (S.A.A.A.C).

- **Pacientes con desnutrición severa que no reciben NPT:** 4 pacientes.

Estas personas fueron adultos (mayores de 18 años) internados en diferentes Servicios del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que presentaron desnutrición severa. Estos pacientes fueron seleccionados por el profesional médico antes de la toma de muestra. A los que fueron incluidos en este estudio se le extrajo en total aproximadamente 3 mL de sangre en una sola toma, para su análisis de carnitina, la cual fue analizada en el Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM (S.A.A.A.C).

- **Pacientes con Nutrición Parenteral Total ≥ 20 días:** 6 pacientes.

Estas personas fueron adultos (mayores de 18 años) internados en diferentes Servicios del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins recibieron Nutrición Parenteral total ≥ 20 días. Estos pacientes fueron seleccionados por el profesional médico antes de la toma de muestra. A los que fueron incluidos en este estudio se le extrajo en total aproximadamente 3 mL de sangre en una sola toma, para su

análisis de carnitina, la cual fue analizada en el Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM (S.A.A.A.C).

3.1.2 POBLACIÓN EN ESTUDIO:

A) SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

- Universo:
Pacientes adultos que reciben NPT
- Población:
Pacientes adultos que reciben NPT por más de 7 días en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

- Criterios de inclusión:

Pacientes adultos que reciben NPT por más de 7 días en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

- Criterios de exclusión:

- Pacientes adultos con Insuficiencia Hepática
- Pacientes adultos con Insuficiencia Renal
- Embarazo

- Muestra:

Se formaron dos grupos de pacientes

Grupo A: 10 pacientes

Pacientes adultos que reciben NPT basada en TCL por más de 7 días en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Grupo B: 08 pacientes

Pacientes adultos que reciben NPT basada TCL/TCM por más de 7 días en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Ambos grupos (grupo A y grupo B) estuvieron formados por personas adultas (mayores de 18 años) internadas en diferentes servicios del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que iniciaron NPT. Estos pacientes fueron seleccionados por el profesional médico antes de la toma de muestra. A los que fueron incluidos en este estudio se les extrajo en total aproximadamente 9mL de sangre dividida en tres tomas (3 mL aprox. en cada toma) para su análisis de carnitina, la cual fue analizada en el Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM (S.A.A.A.C). Al grupo A se le administró Lipovenoes® 20 % (Fresenius) compuesto por una emulsión de aceite de soja, y el grupo B recibió Lipofundin® 20% (Braun) compuesto por una mezcla de TCM y TCL al 50%.

3.2 EQUIPOS, REACTIVOS Y MATERIALES

3.2.1 MATERIALES:

- Para la toma de muestra: Agujas hipodérmicas estériles 21G x 1 ½, algodón, esparadrapo Transpore 3M, guantes estériles descartables, jeringas estériles desechables de 5mL, Tubo vacuntainer con anticoagulante EDTA.
- Para el procesamiento de las muestras: Beaker 100 mL, campos estériles, fiolas 100 mL, frascos ámbar de vidrio, micropipetas (1000µL, 200µL, 100µL, 20µL, 10µL-100µL), refrigerantes, tips o puntas para micropipetas (amarillo y azul), tubos Eppendorff estériles (1, 5 mL)
- Útiles de escritorio: Lapiceros, lápices, plumones, correctores y hojas.

3.2.2 REACTIVOS

- Alcohol yodado
- Acido pérclorico 65%
- Agua bidestilada.
- Carbonato de calcio
- Kit para la determinación de carnitina en suero/plasma.(estándar de carnitina, enzima Carnitina acil transferasa (CAT), colorante DNTB (di tiobis nitrobenzoato y Buffers)

3.2.3 EQUIPOS

- Espectrofotómetro: SPECTRONIC 20 BAUSCH & LOMB
- Centrífuga: HETTICH UNIVERSAL II
- Refrigeradora: NATIONAL ®

3.3 TOMA DE MUESTRA

La toma de muestra de sangre fue realizada por el personal de enfermería de la Unidad de Soporte Nutricional artificial (USNA) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Días de toma de muestra de sangre:

- En el día 0 (día antes de recibir la Nutrición Parenteral Total)
- En el día 7 (séptimo día de administración de la Nutrición Parenteral Total)
- En el día 20 a más (20° día de la administración de la Nutrición Parenteral Total a más sí el paciente continua la NPT)

3.4 TRANSPORTE Y CONSERVACIÓN

Una vez obtenido el plasma se conservó a una temperatura de 4-8°C; y para su posterior análisis de carnitina se transportó del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) al SAAAC en cadena de frío manteniendo una temperatura de 4-10°C.

3.5 MÉTODO Y PROCEDIMIENTO

3.5.1 MÉTODO OPERATORIO:

3.5.1.1 **Muestra a analizar:** Plasma

3.5.1.2 **Sustancia a examinar:** Carnitina

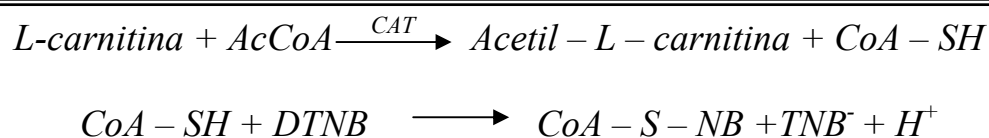
3.5.1.3 **Método de análisis:** Enzimático espectrofotométrico

3.5.1.4 **Instrumento de medición:** Espectrofotómetro

3.5.1.5 **Rango de medición:** 405 -415 nm

3.5.2 FUNDAMENTO DEL MÉTODO ENZIMÁTICO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE CARNITINA

El método se basa en la reacción entre la L-carnitina y Acetil-CoA en presencia de la enzima *Carnitina acil-transferasa* (CAT). La Coenzima A (CoA-SH) obtenida reacciona con el reactivo 5-5' di-tiobis 2-nitrobenzoato (DTNB) formando 5-tio-2-nitrobenzoato (TNB⁻) el cual absorbe la luz a 412nm.



La cantidad de 5-tio-2-nitrobenzoato (TNB⁻) formado durante la última reacción es equivalente a la cantidad de L-carnitina (LC) presente en la muestra.

El ensayo sólo es ligeramente influenciado por los cambios en el pH. A pH mayor de 8.5 la enzima CAT es inactivada mientras que a un pH menor de 7 la disociación del DTNB es incompleta y se obtiene bajos valores en el resultado.

3.5.3 PROCEDIMIENTO

- Toma de la muestra con anticoagulante (separar plasma)
 - Desproteinización de la muestra.
- a) Se transfiere 900μL de la muestra de plasma a un tubo Eppendorf de 1,5mL, se añade 120μL de 2,75M de ácido perclórico (HClO₄), mezclar por pocos segundos. Centrifugar a 5000 RPM por 10 minutos.

b) Luego se transfiere 500µL del sobrenadante a un tubo Eppendorf de 1,5mL, adicionar 80µL de 1,2M de carbonato de potasio (K₂CO₃), mezclar por pocos segundos. Dejar la muestra en baño de hielo por 10 minutos. Centrifugar a 5000 RPM por 10 minutos.

c) Transferir 200µL del sobrenadante en una cubeta par el análisis espectrofotométrico.

- Análisis de LC en la muestra (plasma desproteinizado)

a) Para el análisis se usó el kit para la medición de carnitina (SPT XX3 L-Carnitine 5X) el cual está compuesto por:

Identif. del vial	Composición	Cantidad	Uso
BUFF + R1	Freeze-dried buffer	1	Reconstituir con 2.5 mL de agua
ENZ R2	<i>Enzima Carnitina acil transferasa (CAT)</i>	1 x 250 µL	Listo para usar
CAL R3	L-carnitina (LC) estándar 100 µM	1 x 1.1 mL	Listo para usar

b) Identificar las cubetas para el blanco, estándar y la muestra de plasma.

c) Pipetear en las cubetas los siguientes componentes de acuerdo al esquema siguiente:

	Blanco(µL)	Calibrador R3 (µL)	Muestra (µL)
Agua bidestilada	800	600	600
LC calibrador R3 o muestra problema	///	200	200
R1 buffer reconstituido	200	200	200

Mezclar y dejar por 5 minutos.

-
-
- d) Medir la Absorbancia 1 (A1) para cada cubeta (blanco, calibrador y muestra).
- e) Pipetear 20μL de enzima CAT (R2) mezclar y dejar por diez minutos en oscuridad.
- f) Medir Absorbancia 2 (A2) para cada cubeta (blanco, calibrador y muestra).
- Cálculo de la concentración de Carnitina de la muestra (plasma).

$$C_{\text{muestra}} = \frac{C_{\text{st}}}{\Delta A_{\text{st}}} \times \Delta A_{\text{muestra}} \times F$$

Donde:

- C_{muestra} = Concentración de la muestra problema (μmol/L)
- C_{st} = Concentración del estándar LC (100 μmol/L)
- $\Delta A_{\text{muestra}} = (A_2 - A_1)_{\text{muestra}} - (A_2 - A_1)_{\text{blanco}}$
Nota importante: $(A_2 - A_1)_{\text{blanco}}$ debe ser < 1.0
- $\Delta A_{\text{st}} = (A_2 - A_1)_{\text{st}} - (A_2 - A_1)_{\text{blanco}}$
Nota importante: ΔA del estándar LC debe estar dentro de 0,24 – 0,27
- F = Factor de dilución: 1,31 (Desproteinización con HClO₄)

3.6 LECTURAS

Las lecturas de la muestra se determinaron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 405-415nm.

Valores normales: 30-50 μmol/L

4 RESULTADOS

ESTUDIO DE CAMPO

TABLA N°01

PERSONAS APARENTEMENTE SANAS

		SEXO	EDAD	PESO (Kg)	TIPO DE ALIMENTACIÓN	NIVELES DE CARNITINA ($\mu\text{mol/L}$)
01	Sujeto 01	M	54	86	Balanceada	35,27
02	Sujeto 02	M	63	85	Balanceada	50,38
03	Sujeto 03	M	32	70	Balanceada	30,23
04	Sujeto 04	M	23	62	Vegetariana	20,15
05	Sujeto 05	M	61	85	Balanceada	40,3
06	Sujeto 06	F	43	51	Vegetariana	20,15
07	Sujeto 07	F	24	63	Balanceada	35,27
08	Sujeto 08	F	32	66	Balanceada	50,38
09	Sujeto 09	F	24	64	Balanceada	30,23
10	Sujeto 10	F	38	62	Balanceada	30,23
PROMEDIO						34,26

ESTUDIO DE CAMPO

TABLA N°02

PACIENTES CON DESNUTRICIÓN SEVERA

		SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO PRIMARIO	NIVELES DE CARNITINA ($\mu\text{mol/L}$)
01	Paciente 01	F	69	ELA /Ventilación Mecánica	34,17
02	Paciente 02	F	75	Hemicolectomía	108,0
03	Paciente 03	M	86	Colecistectomía	62,65
04	Paciente04	M	72	-	68,35
PROMEDIO					68,29

ESTUDIO DE CAMPO

TABLA N°03

PACIENTES CON NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL POR MÁS DE 20 DÍAS

		SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO PARA NPT	NIVELES DE CARNITINA (μmol/L)
01	Paciente 01	M	73	FEC (Fístula Enterocutánea)	< 5
02	Paciente 02	F	79	SIC (Síndrome de Intestino Corto)	< 5
03	Paciente 03	M	71	SIC (Síndrome de Intestino Corto)	28,47
04	Paciente04	F	30	SIC (Síndrome de Intestino Corto)	16,37
05	Paciente 05	F	84	PO Resección Intestinal	62,65
06	Paciente 06	M	65	PO NM Gástrico	24,56
PROMEDIO					23,64

GRUPO DE ESTUDIO

TABLA N°04

PACIENTES CON NPT BASADA EN TCL

		SEXO	EDAD	PESO (Kg)	DIAGNÓSTICO PARA NPT	NIVELES DE CARNITINA (μmol/L)		
						BASAL	1° TOMA	2° TOMA
01	Paciente 01	M	31	60	Esofagitis Caústica	7,6	43,70	30,23
02	Paciente 02	M	77	70	FEC	108,0	73,50	-
03	Paciente 03	M	43	65	FEC	7,28	43,67	-
04	Paciente04	M	75	65	Síndrome Pilórico	< 5	36,40	-
05	Paciente 05	M	73	70	NM Páncreas	70,54	45,85	-
06	Paciente 06	M	54	62	SIC	62,05	43,70	30,23
07	Paciente 07	F	85	55,5	NM Gástrico	36,39	4,3	-
08	Paciente 08	M	85	60	FEC	58,2	60,46	-
09	Paciente 09	M	83	82	NM Gástrico	34,47	50,90	40,30
10	Paciente 10	F	33	49	Síndrome Pilórico	43,70	30,23	-
PROMEDIO						43,31	43,27	

GRUPO DE ESTUDIO

TABLA N°05

PACIENTES CON NPT BASADA EN TCL/TCM

		SEXO	EDAD	PESO (Kg)	DIAGNÓSTICO PARA NPT	NIVELES DE CARNITINA ($\mu\text{mol/L}$)		
						BASAL	1° TOMA	2° TOMA
01	Paciente 01	F	67	45	Suboclusión intestinal	86,8	17,0	-
02	Paciente 02	M	68	60	NM Gástrico	115,7	36,4	-
03	Paciente 03	M	74	56	FEC	161,6	34,7	58,47
04	Paciente04	M	46	108	NM páncreas/Drenaje tubular	32,75	5,1	-
05	Paciente 05	M	61	50	Suboclusión intestinal	< 5	48,2	-
06	Paciente 06	F	55	57,5	FEC	27,5	32,75	131,0
07	Paciente 07	M	72	60	NM Gastrico/Intolerancia oral	27,6	19,65	56,14
08	Paciente 08	F	72	70	Fístula biliar	89,6	19,65	51,0
PROMEDIO						68,31	26,68	

BASAL: MUESTRA OBTENIDA ANTES DE INICIAR NPT

PRIMERA TOMA: MUESTRA OBTENIDA AL 7MO DÍA DE INICIADO NPT

SEGUNDA TOMA: MUESTRA OBTENIDA LUEGO DE 20 DÍAS DE INICIADO LA NPT

5 DISCUSIÓN

Para el presente estudio (que incluye el estudio de campo) se empezó con un total de 40 personas: diez personas aparentemente sanas (5 varones y 5 mujeres), cinco pacientes con desnutrición severa, cinco pacientes con NPT por más de 20 días, diez pacientes con NPT basada en TCL y diez pacientes con NPT basada en TCL/TCM por tiempo prolongado (≥ 7 días). Esta cifra se estableció debido al número limitado de determinaciones que presentaba el kit (75 determinaciones), no se logró disponer de un mayor número debido a que dicho producto es relativamente costoso, y no es disponible en nuestro país.

Al final se concluye el estudio con 38 personas siendo sólo cuatro los pacientes con desnutrición severa debido a la dificultad para poder obtener la muestra a analizar (sangre) o por la dificultad para poder hallar pacientes pertenecientes a este grupo. También se determinó seis pacientes con NPT por más de 20 días, debido a la importancia de comparar los niveles plasmáticos de carnitina en varones y mujeres (3 varones y 3 mujeres). Finalmente en el grupo de pacientes con NPT basado en TCL/TCM por tiempo prolongado (≥ 7 días) sólo se determinó los niveles plasmáticos de carnitina a 8 pacientes, por la falta de disponibilidad de lípidos de cadena media y larga (Lipofundin®).

Por lo tanto, los datos de carnitina de una muestra de 38 personas: diez aparentemente sanas, cuatro pacientes con desnutrición severa, seis pacientes con NPT por más de 20 días, diez pacientes con NPT basada en TCL, ocho pacientes con NPT basada en TCL/TCM, tienen media 45,72 $\mu\text{mol/L}$ y desviación estándar 35,46 $\mu\text{mol/L}$, es decir

que la desviación estándar es el 77,5% de la media (medida de dispersión relativa: Coeficiente de variación = [desviación estándar/media]*100), un nivel alto de dispersión.

Descriptivos

	Estadístico	Error std
Carnitina Media	45.72	5.75
Intervalo de confianza Límite inferior	34.06	
Para la media al 95% Límite superior	57.37	
Moda	4.90	
Mediana	34.87	
Desviación estándar	35.46	
Coeficiente de variación %	77.50	
Mínimo	4.90	
Máximo	162	

Los valores de carnitina obtenidos poseen un nivel alto de dispersión en el presente análisis, esto se puede atribuir a la agrupación de todos los grupos de estudio, en los cuales existen factores que van a determinar diferentes niveles plasmáticos de carnitina,

Para demostrar esta diferencia se presenta la tabla de comparación de medias por grupos:

Comparación de medias por grupos

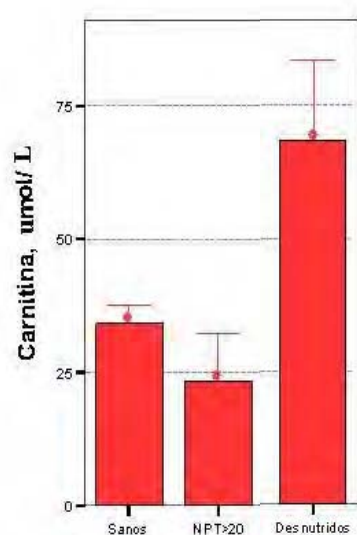
GRUPOS	N	Media	Desviación Estándar	Coef. De variación%	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite Inferior	Límite Superior		
Aparentemente sanos	10	34,26	10,57	30,8	26,70	41,82	20,1	50,4
Desnutrición Seveva	4	68,29	30,40	44,5	19,92	116,39	34,2	108
NPT≥20d	6	23,64	21,45	90,7	1,13	46,16	4,90	62,7

El grupo de personas aparentemente sanas, tiene una media de 34,26 $\mu\text{mol/L}$, este valor se encuentra dentro del rango de los valores normales establecidos internacionalmente, Sigma Tau Pharmaceutical (2002) ⁵. Según la Tabla N°01 de los resultados, se encontraron dos valores plasmáticos de carnitina por debajo de lo normal (Sujeto 04 y Sujeto 06) estos valores pertenecen a personas con una dieta vegetariana, lo cual concuerda con lo citado por Mitchell M (1978), Bremen J (1983) y Steiber A, Kerner J, Hoppel C (2004) ^{15,3,13} quienes afirman que el estado de carnitina en humanos varía con el tipo de dieta; según Steiber A, Kerner J, Hoppel C (2004) ¹³, individuos con bajo consumo proteico animal, como vegetarianos o gente con una dieta predominantemente basada en cereales, tienen baja concentración de carnitina en plasma comparado con gente que incluye en su dieta proteína animal. El presente trabajo encontró que las personas aparentemente sanas presentan un media dentro de los valores normales.

Los pacientes con desnutrición severa no tenían una fuente exógena de combustible pues no recibían ningún tipo de alimentación, según Mikhail M, Manssur M (1976)³⁶, pacientes con Schistosomiasis y malnutrición presentaron bajos niveles de plasmáticos de carnitina comparados con sujetos sanos. En 1977, Khan L, Barnji MS ³⁷, reportaron que en pacientes con malnutrición proteico calórica presentaron bajos niveles plasmáticos de carnitina. Según Hahn P, Allardyce DB, Frohlich J (1982)⁷, de 47 pacientes quirúrgicos, uno presentó bajos niveles de carnitina al día 20 de la NPT, después del cual se incrementó. El presente trabajo encontró que pacientes con desnutrición severa pre-morten presentaron altos niveles de carnitina (68,29 $\mu\text{mol/L}$).

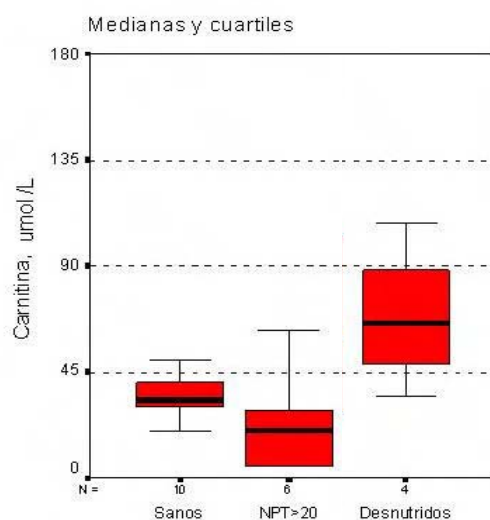
El grupo de pacientes con NPT por más de 20 días, tiene una media de 23,64 $\mu\text{mol/L}$. Según Hahn P, Allardyce DB, Frohlich J (1982)⁷, pacientes quirúrgicos presentaron niveles de carnitina normales hasta el día 15 de la NPT, luego del cual comenzaron a disminuir. Bowyer B, Fleming C, Ilstrup D, et al (1986)⁴, la deficiencia de carnitina ha sido descrita en adultos que reciben NPT por más de 20 días. este valor se encuentra por debajo del rango de los valores normales. El presente trabajo encontró que pacientes con NPT por más de 20 días presentan valores disminuidos de carinitina.

NIVELES MEDIOS



En el diagrama de cajas se puede observar la variabilidad de los grupos. Así, el de menor variabilidad es el de los aparentemente sanos, los de variabilidad intermedia son NPT > 20 días y los de mayor variabilidad son los pacientes con desnutrición severa. Las medianas, de menor a mayor, van de NPT > 20, a pacientes aparentemente sanos y pacientes con desnutrición severa.

DIAGRAMA DE CAJAS



Comparación de medias del estado Basal y Toma 1

Los grupos TCL y TCL/TCM fueron observados en una fase basal (día 0), primera (día 7) y segunda toma (día 20), pero en esta última no se obtuvo un registro en todos los casos, por suspensión de la NPT antes de los 20 días, de modo que sólo se consideró en el análisis estadístico hasta la primera toma, y la comparación de medias viene a ser la de muestras pareadas.

Grupo con NPT basada en TCL

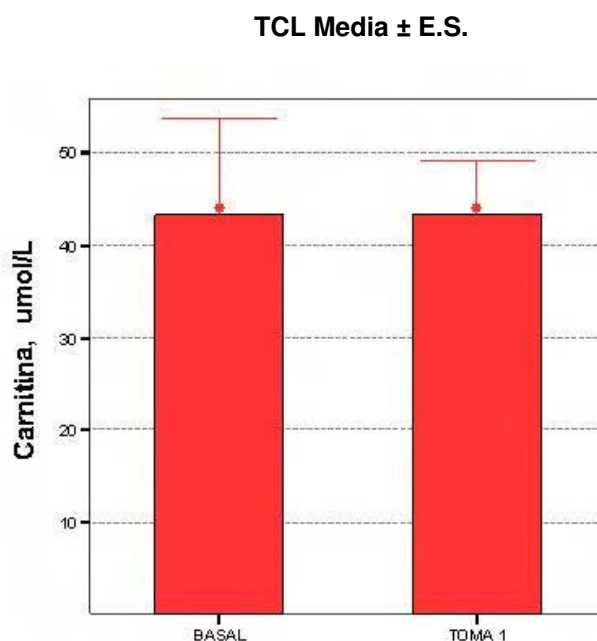
TCL. Estadística de muestras relacionadas

	Media	N	Desv. Estándar	Error Std de la Media
Carnitina Basal	43,31	10	32,79	10,37
TOMA 1	43,27	10	18,29	5,78

TCL. Prueba de muestras relacionadas

	Diferencias Relacionadas			t	gl	p (bilateral)
	Media	Desviación Estándar	Error STD de la media			
Carnitina Basal – Toma 1	.04	28.37	8.97	.005	9	.996

La diferencia entre las medias de Basal y Toma 1 no es significativa ($p = 0.996$, n.s.)



Grupo con NPT basada en TCL/TCM

TCL/TCM. Estadística de muestras relacionadas

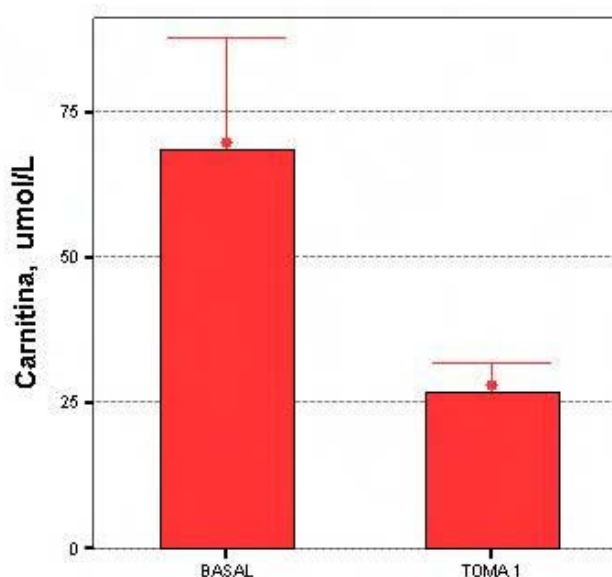
	Media	N	Desv. Estándar	Error Std de la Media
Carnitina Basal	68.31	8	53.92	19.06
TOMA 1	26.68	8	13.72	4.85

TCL/TCM. Prueba de muestras relacionadas

	Diferencias Relacionadas			t	gl	P (bilateral)
	Media	Desviación Estándar	Error STD de la media			
Carnitina Basal – Toma 1	41.63	54.81	19.38	2.148	7	.069

La diferencia entre las medias de Basal y Toma 1 de TCL/TCM, no es significativa al nivel $\alpha = 0.05$ ($p = 0.069$, n.s.) pero si es significativa para un nivel $\alpha = 0.1$.

TCL/TCM Media \pm E.S.



Comparación de las medias de la Toma 1 entre NPT basada en TCL y NPT basada en TCL/TCM

Medias y Dispersión de Carnitina.

Estadística de Grupo

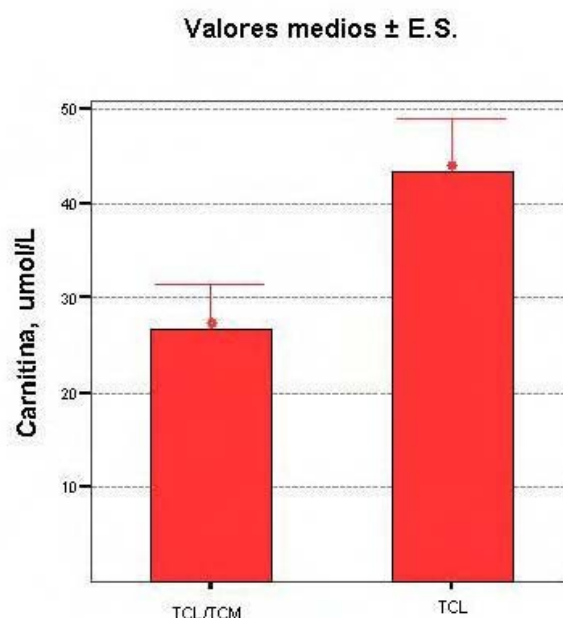
TOMA 1	N	Media	Desv. Estándar	Error Std de la Media
TCL/TCM	8	26,68	13,72	4,85
TCL	10	43,27	18,29	5,78

Comparación de medias de carnitina

Prueba de Muestras Independientes

Supuestos	Prueba de igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error std de la diferencia
Varianzas iguales	.007	.933	-2.127	16	.049	-16.59	7.80

Las varianzas son homogéneas. Aplicando la prueba t de Student se halla una probabilidad de 0.049 (< 0.05). Por tanto, se concluye que la diferencia de medias observada es significativa al nivel $\alpha = 0.05$.



Se puede observar que en el caso de NPT basada en TCL, no existe una diferencia significativa en los valores plasmáticos de carnitina en el basal y luego de 7 días de NPT.

Se puede observar que en el caso de NPT basada en TCL/TCM, no existe una diferencia significativa en los niveles de carnitina en plasma luego de 7 días con respecto al basal, en un nivel $\alpha = 0.05$ ($p = 0.069$, n.s.) pero si es significativa para un nivel $\alpha = 0.1$.

Se puede observar que en el caso de la Toma 1 existe una diferencia significativa en los valores plasmáticos de carnitina entre los pacientes con NPT basada en TCL y NPT basada en TCL/TCM a un nivel $\alpha = 0.05$ ($p = 0.049$, n.s.).

Luego de 7 días de NPT con los lípidos respectivos se encontraron en el caso de pacientes con NPT basada en TCL valores plasmáticos de carnitina por encima de los hallados en los pacientes con NPT basada en TCL/TCM; 43,27 $\mu\text{mol/L}$ y 26,68 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente,

la diferencia se da porque los lípidos de cadena larga necesitan de la carnitina como lanzadera para su β -oxidación y por lo tanto ésta será transportada del área de almacenamiento o síntesis al área de necesidad metabólica por medio del torrente sanguíneo, hallándose niveles plasmáticos elevados en este grupo de pacientes comparado con los que reciben NPT basada en TCL/TCM puesto que en este caso se necesita de este transportador en menor cantidad porque contiene un 50% de ácidos grasos de cadena media, los cuales ingresan a la mitocondria de manera independiente del sistema de transporte de carnitina utilizando en menor cantidad sus reservas.

6 CONCLUSIONES

1. Existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los niveles plasmáticos de carnitina de pacientes que reciben NPT basada TCL y pacientes que reciben NPT basada en TCL/TCM por tiempo prolongado (≥ 7 días), $p < 0.05$.
2. Los niveles plasmáticos de carnitina en personas aparentemente sanas, pacientes con desnutrición severa y pacientes que reciben NPT por más de 20 días fueron 34,26; 68,29 y 23,64 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente.
3. Los niveles plasmáticos de carnitina de personas aparentemente sanas de nuestra población se encuentran dentro de los valores establecidos internacionalmente (30-50 $\mu\text{mol/L}$)
4. Los niveles plasmáticos de carnitina basales y luego de 7 días, en pacientes que reciben NPT basada TCL por tiempo prolongado (≥ 7 días) fueron 43,31 y 43,27 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente. Las diferencias entre estas medias no son estadísticamente significativas ($p = 0.996$) al nivel $\alpha = 0.05$.
5. Los niveles plasmáticos de carnitina basales y luego de 7 días, en pacientes que reciben NPT basada en TCL/TCM por tiempo prolongado (≥ 7 días) fueron 68,31 y 26,68 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente. Las diferencias entre estas medias no son estadísticamente significativas ($p = 0.069$) al nivel $\alpha = 0.05$.

7 RECOMENDACIONES

- Se debe realizar más estudios referentes a la carnitina y su función frente a lípidos, con un número mayor de población de estudio que reciben Nutrición Parenteral total.
- Se debe ampliar el estudio de carnitina en nuestra población, tomando en cuenta la medición de otros parámetros como la excreción de carnitina.
- Se debe ampliar el estudio de Lípidos con ácidos grasos de cadena media y larga, y por ende estudiar si la utilización en el Soporte Nutricional Especial proporciona algún beneficio, evaluando este beneficio por el tiempo de mejora o recuperación del paciente, tomando como indicador el abandono de la Nutrición Parenteral Total e inicio de la Dieta por vía oral.
- Continuar los estudios en este grupo de pacientes que se encuentran en un estado de estrés hipermetabólico por ser un porcentaje elevado de pacientes hospitalizados para así conducirlos a un mejor pronóstico en menor tiempo y reducir el tiempo de estancia hospitalaria, previniendo enfermedades nosocomiales.
- Para este tipo de estudios se debe realizar un trabajo interdisciplinario (Químico Farmacéutico, Médico, Nutricionista y Personal de Enfermería).

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tucker H., Fundamentos de la ayuda nutricional en el paciente hipermetabólico: conocimientos actuales y perspectivas. *Nutrición Clínica* 2003; 85-99.
2. Mora, Rafael J.F. Soporte nutricional especial. Editorial Médica Panamericana. Colombia. 2002; 251
3. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63:1420-1468
4. Bowyer B.A., Fleming C.R., Ilstrup D, et al. Plasma carnitine levels in patients receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1986;43: 85-91.
5. Sigma Tau Pharmaceutical Inc. Carnitor® levocarnitine. Gaithersburg. MD 20877, 2002.
6. Nijveldt R.J., Tan A.M., Prins H.A. De Jong D. Use of a mixture of médium-chain triglycerides and long-chain triglycerides versus long-chain triglycerides in critically surgical patients: a randomized prospective double blind study. *Clinical Nutrition* 1998 17: 23-29.
7. Hahn P. Allardyce DB, Frohlich J. Plasma carnitine levels during total parenteral nutrition of adult surgical patients. *Am J Gin Nutr* 1982;36: 569-572
8. Pichard C, Roulet M, Schutz Y, et al. Clinical relevance of L-carnitina supplemented total parenteral nutrition in post operative trauma. Metabolic effects of continuous or acute carnitine administration with special reference to fat oxidation and nitrogen utilization. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:283-289.
9. Hill GL, Church J. Energy and protein requirements of general surgical patients requiring intravenous nutrition. *Br J Surg* 1984;71: 1-9.

-
-
10. Nordenström J, Carpentier YA, Askanazi J, et al. Metabolic utilization of intravenous fat emulsion during total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1982;196: 221-231.
 11. Mitchell M. Carnitine metabolism in human subjects I. Normal Metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978;31: 293 - 306,.
 12. Gregory S, Kelly.N.D. L-carnitine: Therapeutic applications of a condicionally-essential amino Acid. *Alternative Medicine Review.* 1998; 3(5): 345-360.
 13. Steiber A, Kerner J, Hoppel C. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and funtional perspective. *Molecular Aspects of Medicine* 2004; 25: 455-473.
 14. Cecil J. Nutritional Supplements: Amino acids and their derivatives. *American Journal of Pharmaceutical Education* 2003; 66: 159-161.
 15. Mitchell M. Carnitine metabolism in human subjects II. Values of carnitine in biological fluids and tissues of “normal” subjects.. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978; 31 : 481 - 491.
 16. Lennon D, Shrago E, Madden M, Nagle F, Hanson P. Dietary carnitine intake related to sketetal muscle and plasma carnitine concentrations in adult men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 43:234 – 238.
 17. Stadler D, Chenard C, and Rebouche C. Effect of dietary macronutrient content on carnitine excretion and efficiency of carnitine reabsorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993; 58: 868 – 872.
 18. Vaz FM, Ofman R, Westinga K, Back JW, Wanders RJ. "Molecular and biochemical characterization of rat epsilon -N-Trimethyllysine hydroxylase, the first enzyme of carnitine biosynthesis." *J Biol Chem*, 2001; 276 (36) : 33512-33517.

-
-
19. Mitchell M. Carnitine metabolism in human subjects III. Metabolism in disease. Am. J. Clin. Nutr. 1978;31: 645 – 659.
 20. Brass E. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. Pharmacological reviews 2002; 54(4): 589–598.
 21. Davis A, Albrecht R, Scholten D, and Morgan R. Increased plasma carnitine in trauma patients given lipid-supplemented total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 1988;48:1400-1402.
 22. Osorio J.H, Pourfarzam M. Carnitina libre y total en sangre de cordón umbilical. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2002; 53(4): 335-340.
 23. Bach C, Babayan K. Medium-chain triglycerides: a update. The American Journal of Clinical Nutrition. 1982;36:950-962
 24. Babayan K. Médium-chain triglycerides-their composition,preparation, and application. J Am Oil Chem Soc 1968;45:23-5
 25. Mott CB, Sarles H, Tiscornia O. Action différente des triglycérides à chaines courtes, moyennes ou longues, sur la secretion pancréstique exocrine de l'homme. Biol Gastro-enterol 1972;5:79-84
 26. Moreno José M. Nutrición Parenteral. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2004; 6:343-351
 27. A.S.P.E.N. Board of Directors. Standards for nutrition support physicians. NCP.1996;11:235-242
 28. López H. Nutrición Parenteral Total (NPT) Boletín clínico del hospital infantil del estado de Sonora, 1997; 14(2).
 29. García C. Alimentación Parenteral. Sociedad Ecuatoriana de Cirugía del Guayas. Guayaquil, 2004.

-
-
30. Muñoz C, Avances en el uso de lípidos en nutrición parenteral y enteral. *Acta Pediátrica de México*. 1999; 20(3).
 31. Helms R. Overview of parenteral lipid use in pediatrics. *Lipid Metabolism in Pediatrics*; Update 1991. 15th Clinical Congress ASPEN San Francisco, 1991.
 32. Solomons, N.W., et al: The functional assesment of nutritional status; principles, practice and potential. *Nutrition Reviews*, 1983;41(2):33.
 33. Santana S. Evaluación bioquímica del estado nutricional del paciente hospitalizado. *Nutrición Clínica*. 2003; 3(6).
 34. Santana S. ¿ Cómo saber que el paciente quirúrgico está desnutrido?. *Nutrición Clínica*. 2004; 4(7).
 35. Jensen T.G., et al. *Nutritional Assessment*. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, 1983: 149-153.
 36. Mikhail M, Mansour M. The relationship between serum carnitine levels and the nutritional status of patients with Schistosomiasis. *Clin Chim*. 1976; 71:207.
 37. Khan L, Bamji MS. Plasma carnitine levels in children with protein calorie malnutrition before and after rehabilitation. *Clin Chim Acta* 1977;75:163-166.